

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 2.0



**RYBOCYKLIB W SKOJARZENIU Z FULWESTRANTEM LUB
INHIBITOREM AROMATAZY W TERAPII HER2-UJEMNEGO,
HORMONOWRAŻLIWEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA PIERSI**

████████████████████
██████████
████████████████

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 4 lipca 2019 roku

We wrześniu 2019 roku analiza została zaktualizowana i dostosowana ze względu na wprowadzenie do refundacji rybocyklubu i palbocyklubu, bezpośredniego komparatora dla rybocyklubu w populacji pacjentek z rakiem piersi.

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa, Polska

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	8
2.1. Definicja i podział	8
2.2. Epidemiologia i obciążenie społeczno-ekonomiczne	10
2.3. Etiologia i patogenezą	19
2.4. Rozpoznanie	20
2.4.1. Diagnostyka podstawowa	20
2.4.2. Diagnostyka molekularna	21
2.4.3. Stan sprawności chorych	22
2.4.4. Ocena stopnia zaawansowania choroby	23
2.5. Przebieg choroby i rokowanie	24
2.6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	26
2.6.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	26
2.6.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjentek	30
2.6.3. Metody leczenia	33
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	35
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	47
4.1. Status refundacyjny w Polsce	47
4.2. Rekomendacje agencji HTA	53
6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA	
6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej	61
6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	61
Wnioski 64	
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	65
7.1. Rybocyklib + inhibitor aromatazy	65
7.1.1. Populacja docelowa	65
7.1.2. Interwencja	66
7.1.3. Komparatory	66

7.1.4.	Punkty końcowe	68
7.1.5.	Metodyka badań.....	68
7.2.	Rybocyklib + fulwestrant	68
7.2.1.	Populacja docelowa	68
7.2.2.	Interwencja.....	69
7.2.3.	Komparatory.....	69
7.2.4.	Punkty końcowe.....	70
7.2.5.	Metodyka badań.....	70
8.	CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW	71
8.1.	Rybocyklib	71
8.2.	Palbocyklib	74
8.3.	Letrozol.....	77
8.4.	Anastrozol	79
8.5.	Eksemestan	82
8.6.	Tamoksyfen.....	84
8.7.	Fulwestrant.....	86
8.8.	Goserelina	89
9.	BIBLIOGRAFIA	93
10.	SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	101
ANEKS A.	KWESTIONARIUSZE SŁUŻĄCE DO OCENY JAKOŚCI ŻYCIA PACJENTEK.....	104
A.1.	Opis i interpretacja kwestionariuszy EORTC QLQ-30, EORTC-QLQ-BR23, EQ-5D, BPI-SF, WPAI-GH.....	104
A.2.	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 [66].....	105
A.3.	Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23 [180]	106
A.4.	Kwestionariusz EQ5D [181]	107
A.5.	Krótki inwentarz bólu BPI-SH [69].....	109
A.6.	Kwestionariusz WPAI-GH [68]	110
ANEKS B.	REKOMENDACJE FINANSOWE	112
B.1.	Szczegółowy opis rekomendacji finansowych agencji HTA	112

Indeks skrótów

ABEMA	Abemacyklib
ANS	Anastrozol
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDK	Kinazy zależne od cyklin (<i>Cyclin-dependent kinases</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ER+/-	Obecność/brak receptorów estrogenowych
ER	Receptory estrogenowe
EWE	Ewerolimus
EXE	Eksemestan (<i>Exemestane</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FLV	Fulwestrant
GOS	Goserelina (<i>Goserelin</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i>)
HER2-	Brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HR+	Hormonowrażliwy rak piersi
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
HTH	Hormonoterapia
IA	Inhibitory aromatazy

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący/gonadoliberyna (<i>Luteinizing-hormone-releasing hormone</i>)
LTR	Letrozol
n	Liczba pacjentek, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
ns-IA	Niesteroidowe inhibitory aromatazy
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PALB	Palbocyklub
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-free survival</i>)
PR+/-	Obecność/brak receptorów progesteronowych
PR	Receptory progesteronowe
RBC	Rybocyklub
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi oceny na leczenia anty-nowotworowe (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RTH	Radioterapia (<i>Radiotherapy</i>)
s-IA	Steroidowe inhibitory aromatazy
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TMX	Tamoksyfen (<i>Tamoxifen</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Kisqali® (RBC, rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV, ang. *fulvestrant*) lub z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*), hormonowrażliwym, uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania w terapii raka piersi (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w terapii zaawansowanego raka piersi w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w terapii zaawansowanego raka piersi wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. analizę aktualnej praktyki klinicznej terapii zaawansowanego raka piersi w Polsce,
6. wstępną analizę kliniczną,
7. definiowanie populacji docelowej dla analizy oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać rybocyklib w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i podział

Rak piersi (sutka, ang. *breast cancer*, ICD-10: C50) to złośliwy nowotwór mający swoje źródło w nabłonku przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego [1, 2].

Obecność receptorów estrogenowych (ER+/ER-) i/lub progesteronowych (PR+/PR-), jak również białka będącego markerem proliferacji (KI67+/KI67-), a ponadto nadekspresja receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2: HER2+/HER2- (*human epidermal growth factor receptor 2*, należącego do rodziny EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor*) stanowią podstawę molekularnej klasyfikacji raka piersi [1, 3–9].

W zależności od hormonowrażliwości wyróżnia się następujące podtypy molekularne raka piersi (Tabela 1):

- rak piersi hormonowrażliwy (HR+):
 - luminalny A,
 - luminalny B:
 - bez obecności nadekspresji HER2 (HER2-),
 - z obecnością nadekspresji HER2 (HER2+),
- rak piersi hormononiewrażliwy (HR-):
 - HER2(+) Nieluminalny,
 - typu bazalnego, “potrójnie ujemny” (ang. *basal-like*) [1, 3–9].

Tabela 1.

Podtypy molekularne raka piersi z uwzględnieniem ich statusu immunohistochemicznego, rokowania i częstości występowania [1, 3–8]

Podtyp molekularny	HR	HER2	KI67	Rokowanie	Częstość występowania
Luminalny A	+	-	-	Dobre	23,7%
Luminalny B	+	-	+	Średnie	38,8%
	+	+	+	Złe	14%
HER2(+) Nieluminalny	-	+	nd	Złe	11,2%
Typu bazalnego, “potrójnie ujemny” (ang. <i>basal-like</i>) ^a	-	-	nd	Złe	12,3%

nd – nie dotyczy. Kolorem żółtym oznaczono populację docelową analiz.

a) Obecność/ekspresja markerów bazalnych: markery bazalne (+) w tym m.in. keratyny 5, 6, 14, 17 oraz EGFR.

W Polsce rak piersi z obecnością receptora estrogenowego (ER+) do celów refundacyjnych dodatkowo oznaczany jest kodem ICD-10: Z17.0 (ang. *estrogen receptor positive status [ER+]*), natomiast rak bez obecności receptora estrogenowego (ER-) oznaczany jest dodatkowo kodem ICD-10: Z17.1 (ang. *estrogen receptor negative status [ER-]*) [2, 10].

Hormonowrażliwość raka piersi

Estrogen i progesteron są hormonami steroidowymi, które poza innymi funkcjami w organizmie pełnią istotną rolę w prawidłowym rozwoju gruczołu piersiowego. Rozwój ten jest możliwy dzięki połączeniu receptora hormonu z odpowiednim ligandem (estrogenem lub progesteronem). Kompleks ligand-receptor zapoczątkowuje szlak sygnałowy, którego efektem jest podział komórek. W przypadku procesu nowotworowego dochodzi do nadmiernej ekspresji receptorów estrogenu (ER) i progesteronu (PR) co skutkuje niepohamowanym podziałem komórkowym i powstawaniu guzów. Przy stwierdzeniu obecności ER i/lub PR rak piersi określa się mianem hormonowrażliwego (HR+) tj. reagującego na sygnał indukowany poprzez powstawanie kompleksu hormon-receptor hormonalny. Ze względu na fakt, że ekspresja PR jest zależna od ER, w przypadku hormonowrażliwego raka piersi najczęściej nadmierna ekspresja dotyczy obu receptorów ER oraz PR (ER+/PR+: 60–66%), natomiast rzadziej obserwuje się nadmierną ekspresję wyłącznie jednego receptora, tj. ER (ER+/PR-: 7–13%) lub PR (ER-/PR+: 1–4%). Kwestia występowania wyłącznie nadekspresji PR (ER-/PR+) wciąż pozostaje sporna, należy jednak zwrócić uwagę, że dotyczy to niewielkiego odsetka pacjentek z rakiem piersi [11–18].

Status genu HER2

Ważnym elementem w klasyfikowaniu i definiowaniu nowotworu piersi jest ocena ekspresji białka receptorowego HER2. Wykazano, że nadekspresja tego receptora ma istotne znaczenie rokownicze w raku piersi i wpływa na ścieżkę leczenia. HER2 jest transbłonowym receptorem o właściwości kinazy tyrozynowej. Za pośrednictwem białka receptorowego zachodzi stymulowanie sygnałów szlakiem kinazy fosfatydyloinozytolu PI3K co stanowi istotną rolę w proliferacji komórek, a także w regulowaniu przeżycia komórki i rozwoju właściwości antyapoptotycznych. W prawidłowych komórkach (nienowotworowych) występują 2 kopie genu kodującego HER2, których ekspresja prowadzi do powstawania około 50 000 cząsteczek białka na komórkę. Powielenie czyli amplifikacja genu HER2, prowadzi zazwyczaj do 10–100-krotnego zwiększenia liczby białek HER2 w komórce, co wpływa na zwiększenie nadekspresji receptora (nowotwór określa się wówczas jako HER2+). Zakłada się, że zwiększona liczba receptorów HER2 doprowadza do szybszego wzrostu raka i agresywnego przebiegu choroby. Jak dowodzą badania naukowe, nowotwory z amplifikacją genu lub nadekspresją receptora HER2 są bardziej „oporne” na leczenie [19, 20].

Status menopauzalny

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentek z rakiem piersi istotne jest określenie ich statusu menopauzalnego, ze względu na różnice w poziomie hormonów płciowych u pacjentek przed i po menopauzie. U kobiet przed menopauzą stosuje się takie samo leczenie, jak u kobiet po menopauzie, jednak konieczne jest równoczesne zapewnienie skutecznej supresji czynności jajników (tj. wprowadzenie ich w stan menopauzy). W życiu kobiet wyróżnia się kilka okresów, określonych zgodnie z raportem WHO z 1996 roku jako:

- premenopauzę, definiowaną jako kilka lat poprzedzających menopauzę lub cały okres rozrodczy od 1. miesiączki do menopauzy,

- perimenopauzę (okres okołomenopauzalny), definiowaną jako okres bezpośrednio poprzedzający menopauzę (okres w którym zaznaczone się zmiany endokrynologiczne, biologiczne i kliniczne zbliżającej się menopauzy) oraz 1 rok po menopauzie,
- menopauzę, definiowaną jako ostatnie krwawienie miesięczkowe, po którym przez 12 mies. nie występuje miesiączka oraz nie stwierdza się żadnych patologicznych przyczyn tego stanu (definicja WHO, 1996),
- postmenopauzę, definiowaną jako okres od ostatniej miesiączki, bez względu na fakt, czy menopauza była spontaniczna czy indukowana [21, 22].

Określenie stanu menopauzalnego niekiedy bywa trudne, a lekarze przyjmują różne kryteria oceny. Po menopauzie na pewno są pacjentki:

- które przeszły obustronne usunięcie jajników,
- w wieku ≥ 60 lat,
- w wieku < 60 lat, przy braku miesiączki przez ≥ 12 mies., z zachowanym narządem rodzimym, które nie stosowały HTH lub antykoncepcji hormonalnej [23].

Średni wiek kobiet, w którym występuje menopauza wynosi 50 lat. W okresie bezpośrednio poprzedzającym menopauzę obserwuje się spadek stężenia estrogenów, progesteronu, inhibin oraz androgenów jajnikowych i nadnerczowych. Wzrasta natomiast stężenie gonadotropin, hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) oraz hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*). W okresie pomenopauzalnym stężenie gonadotropin (FSH, LH) jest wielokrotnie wyższe w porównaniu do okresu reprodukcyjnego, natomiast produkcja estrogenów jest niewielka. **W przypadku hormonoterapii u kobiet przed menopauzą, obniżenie stężenia estrogenów (czyli stan porównywalny z fizjologiczną menopauzą) można osiągnąć przez stosowanie agonistów gonadoliberyny (LHRH, ang. *luteinizing-hormone-releasing hormone*) [24–26].**

2.2. Epidemiologia i obciążenie społeczno-ekonomiczne

Świat

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród kobiet. Zgodnie z danymi GLOBOCAN z 2018 roku stanowi on 24,2% nowotworów złośliwych występujących w populacji żeńskiej. W 2018 roku zarejestrowano na świecie 2 088 849 nowych przypadków zachorowań na raka piersi u kobiet (współczynnik zachorowalności 46,3/100 000). Rak piersi sporadycznie występuje w populacji męskiej (w 2012 roku współczynnik zachorowalności wyniósł około 1/100 000) [27–32].

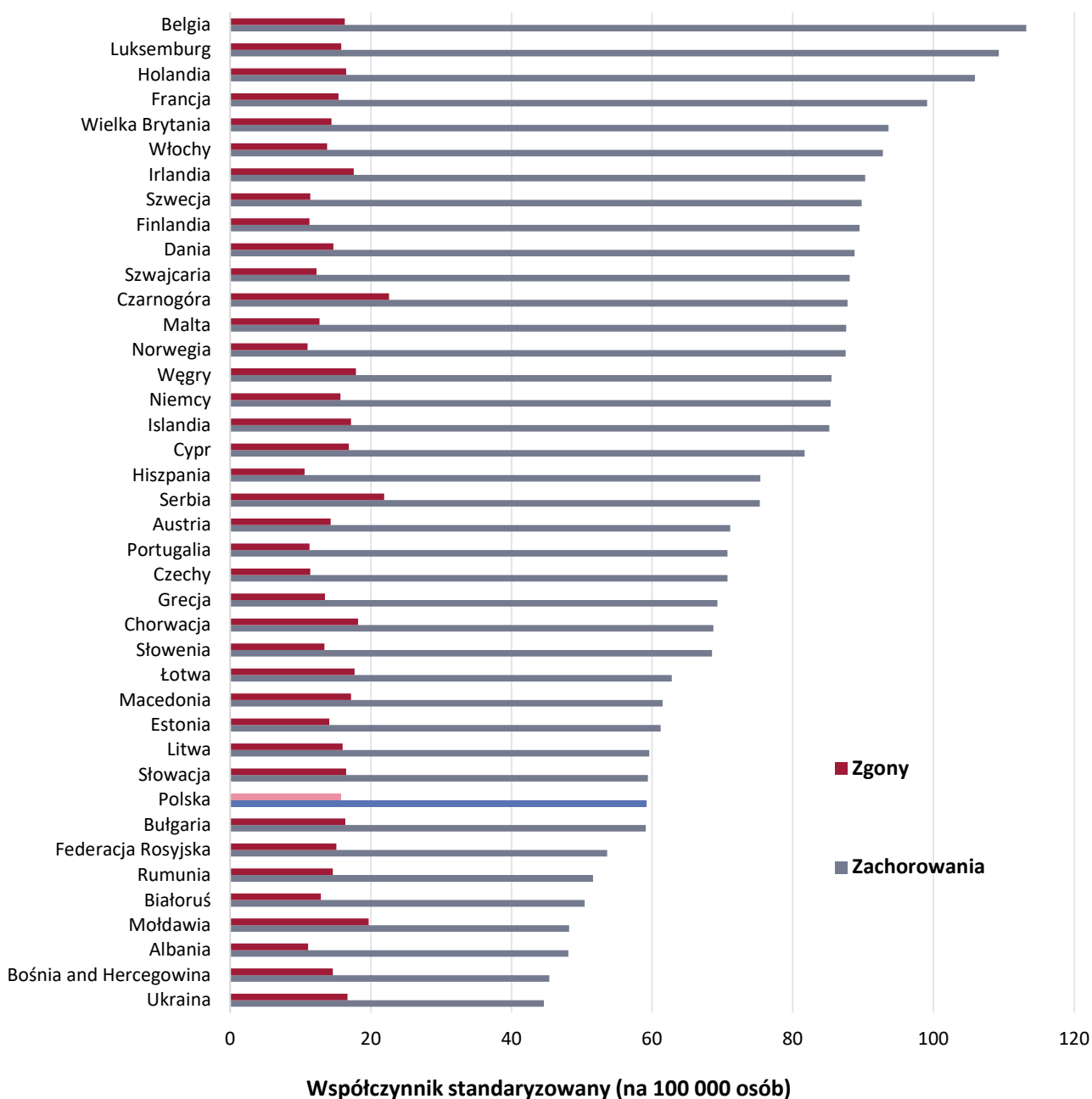
Rak piersi stanowi piątą przyczynę zgonów ogółem na świecie. W populacji żeńskiej jest jednak najczęstszą przyczyną zgonów w krajach średnio rozwiniętych oraz drugą z kolei w krajach wysoko oraz mniej rozwiniętych. W 2018 roku odnotowano 626 679 zgonów z powodu tego nowotworu u kobiet (współczynnik umieralności 13,0/100 000) [27, 30, 32].

Europa

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w 2018 roku w Europie odnotowano 522 513 przypadków zachorowań na raka piersi w populacji kobiet oraz 137 707 zgonów w populacji kobiet, co odpowiada standaryzowanym współczynnikom odpowiednio 74,4/100 tys. osób oraz 14,9/100 tys. osób. Do krajów europejskich o wysokim wskaźniku zachorowań na raka piersi zalicza się m.in. Belgię, Luksemburg i Holandię, z kolei wysoki wskaźnik zgonów z powodu tego rodzaju raka odnotowywany jest w m.in. Czarnogórze, Serbii i Mołdawii (Wykres 1) [32].

Wykres 1.

Wskaźnik zachorowań i zgonów na raka piersi w populacji kobiet w roku 2018 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2018) [32]



Polska

W 2016 roku, zgodnie z danymi KRN, wśród kobiet rak piersi (ICD–10: C50) zajmował I miejsce pod względem zachorowań na nowotwory złośliwe (22,8%) oraz II miejsce (za rakiem płuca) pod względem zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi (14,52%) w Polsce. Według danych GLOBOCAN w 2018 roku w Polsce odnotowano 20 203 przypadki zachorowania na raka piersi oraz 6 921 zgonów spowodowanych tym nowotworem wśród kobiet. Wśród mężczyzn zarejestrowano jedynie nieliczne przypadki zachorowań oraz zgonów spowodowanych rakiem piersi (Tabela 2) [32–34].

Tabela 2.
Zachorowania i zgony z powodu raka piersi (ICD–10: C50) w Polsce w 2016 (KRN) oraz 2018 roku (GLOBOCAN) [32–34]

Płeć	2016 rok (KRN)		2018 rok (GLOBOCAN)*	
	Liczba osób	Standaryzowany współczynnik (populacja europejska)	Liczba osób	Standaryzowany współczynnik (populacja światowa)
Zachorowania				
Kobiety	18 615	73,26/100 000	20 203	59,1/100 000
Mężczyźni	139	0,68/100 000	bd	bd
Ogółem	18 764	39,64/100 000	20 203	59,1/100 000
Zgony				
Kobiety	6 493	21,67/100 000	6 921	15,8/100 000
Mężczyźni	83	0,38/100 000	bd	bd
Ogółem	6 576	12,45/100 000	6 921	15,8/100 000

* Stan na listopad 2018 roku.

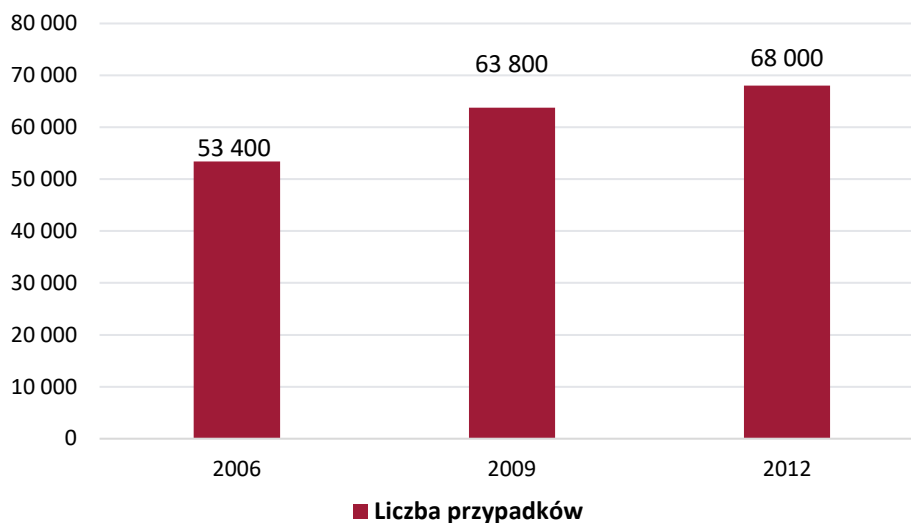
Zgodnie z danymi GLOBOCAN w Polsce w 2018 roku chorobowość 5-letnia raka piersi wynosiła 78 371 kobiet. Szczegółowe dane dotyczące chorobowości raportowane przez KRN, PTO oraz GLOBOCAN przedstawiono poniżej (Tabela 3) [32, 35–38].

Liczbę żyjących chorych ze zdiagnozowanym rakiem piersi w Polsce w latach 2006, 2009 oraz 2012 zgodnie z danymi KRN zaprezentowano poniżej (Wykres 2) [37].

Tabela 3.
Chorobowość raka piersi (ICD–10: C50) wśród kobiet w Polsce

Chorobowość	Rok	Wartość	Źródło
1-roczna	2012	15 800	PTO 2014 [38]
3-letnia	2012	43 800	
5-letnia	2006	53 400	Didkowska 2011, Didkowska 2013, KRN [35–37]
	2009	63 800	
	2012	68 000	
	2012	67 900	PTOK 2014 [38]
	2018	78 371	GLOBOCAN [32] ^a

a) Stan na listopad 2018 roku.

Wykres 2.**Chorobowość 5-letnia raka piersi w Polsce w latach 2006, 2009 i 2012 według danych KRN [37]**

Według danych KRN oraz danych z NFZ w Polsce w latach 2010–2012 stadium zaawansowane/uogólnione raka piersi w momencie diagnozy odnotowano u około 45% pacjentek [39–41].

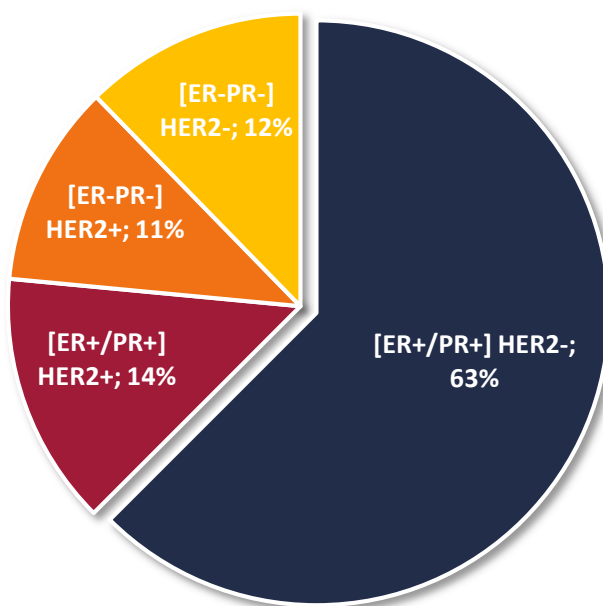
Rak ER+PR- (obecny tylko receptor/nadekspresja receptora ER) występuje w około 7–13% przypadków raka piersi, ER-PR+ w około 1–4% (obecny tylko receptor/nadekspresja receptora PR) pacjentek z rakiem piersi, natomiast rak ER+PR+ (obecne oba receptory/ich nadekspresja) w około 60–66% przypadków raka piersi (Tabela 6) [18, 17].

Chore bez nadekspresji HER2 stanowią najczęściej około 70% (według różnych źródeł od 70 do 90%) przypadków, natomiast chore z obecnością receptorów estrogenowych lub progesteronowych (ER+/PR+) i jednoczesnym brakiem nadekspresji HER2- stanowią około 63% pacjentek z rakiem piersi (Wykres 3) [7, 42, 43].

Tabela 4.**Dane epidemiologiczne dotyczące hormonowrażliwości raka piersi (ICD–10: C50)**

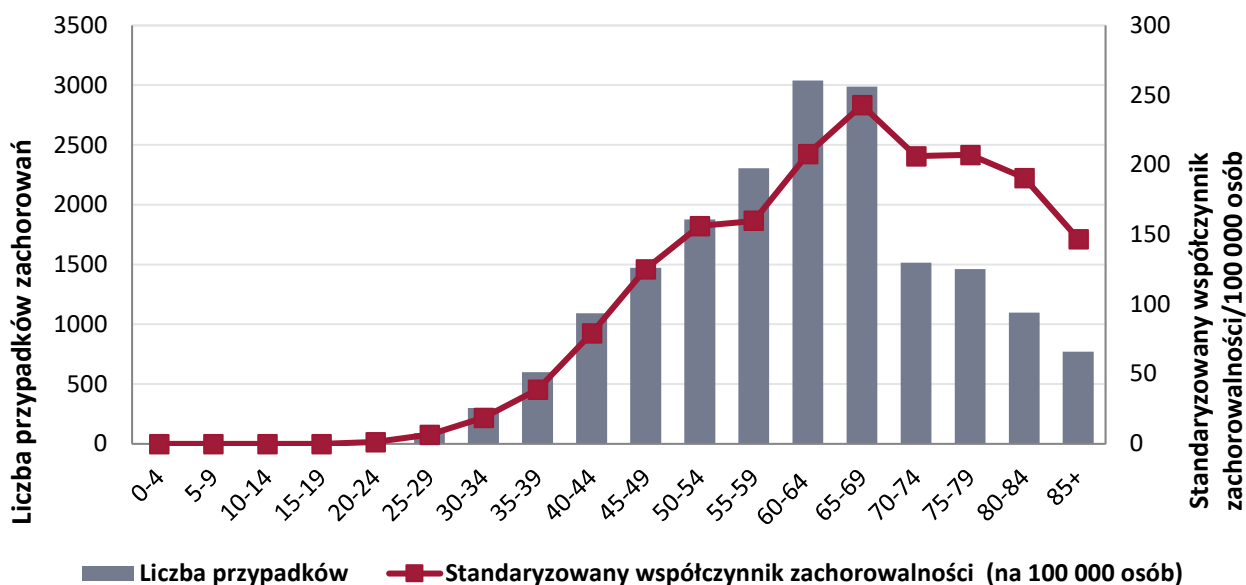
Obecność/nadekspresja receptorów	Wartość	Źródło
HR+: ER+ i/lub PR+	50-85%, średnio ok. 70% pacjentek z rakiem piersi	KRN [39], Piasecka 2015, Dai 2015, Pinhel 2012, Hortobagyi 2016, Fowler 2016, Cho 2016, Schen 2015 [3, 7, 11, 18, 42, 44, 45]
HR+: ER+PR-	7–13% pacjentek z rakiem piersi	
HR+: ER+PR+	60–66% pacjentek z rakiem piersi	Shen 2015, Bae 2015 [17, 18]
HR+: ER-PR+	1–4% pacjentek z rakiem piersi	

Wykres 3.
Częstość występowania raka piersi w zależności od jego statusu molekularnego (receptory steroidowe, HER2) [3]



Zachorowalność na raka piersi wśród kobiet wzrasta z wiekiem do połowy siódmej dekady życia, później zmniejsza się. W populacji zachodniej wiek kobiet, w którym występuje menopauza to średnio 50 lat. W Polsce przyjmuje się, że kobiety przechodzą menopauzę pomiędzy 48 a 52 rokiem życia. Po 50 roku życia odnotowuje się ponad 80% zachorowań na raka piersi, natomiast 55% zachorowań na raka piersi diagnozowanych jest między 50 a 69 rokiem życia. W populacji kobiet w wieku 20–49 lat odnotowuje się około 20% zachorowań na raka piersi (Wykres 4) [24, 32, 34, 40].

Wykres 4.
Zachorowalność na raka piersi (ICD–10: C50) w Polsce w 2016 roku (KRN) w populacji żeńskiej w zależności od wieku [34]



Podsumowanie wskaźników epidemiologicznych dotyczących raka piersi zaprezentowano poniżej (Tabela 5, Tabela 6).

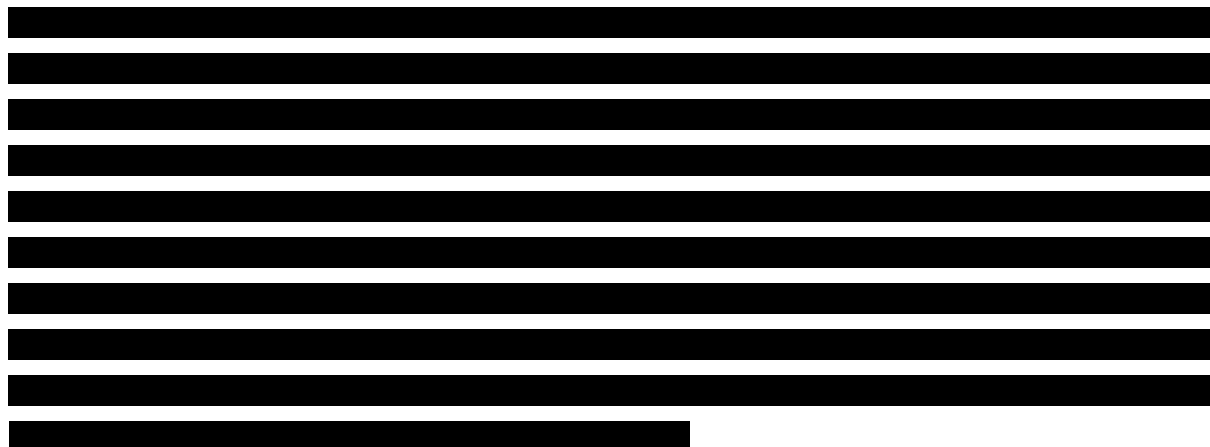


Tabela 5.
Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące zachorowalności, chorobowości oraz zgonów z powodu raka piersi (ICD–10: C50) wśród kobiet

Parametr	Rok	Liczba pacjentek	Współczynnik standaryzowany	Źródło	
Zachorowalność	2016	18 615	73,26 ^b	KRN [33, 34]	
	2018	20 203	59,1 ^c	GLOBOCAN [32] ^a	
1-roczną	2012	15 800	nd	PTOK 2014 [38]	
	3-letnią	2012	43 800		nd
Chorobowość	2006	53 400	nd	Didkowska 2011, Didkowska 2013, KRN [35–37]	
	2009	63 800	nd		
	5-letnią	2012	68 000	nd	PTOK 2014 [38]
		2012	67 900	nd	
	2018	78 371	nd	GLOBOCAN [32] ^a	
Zgony	2016	6 493	21,67 ^b	KRN [33, 34]	
	2018	6 921	15,8 ^c	GLOBOCAN [32] ^a	

a) Stan na listopad 2018 roku.

b) Populacja europejska, na 100 000 osób.

c) Populacja światowa, na 100 000 osób.

Tabela 6.
Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące hormonowrażliwości/statusu genu HER2 oraz statusu menopauzalnego kobiet z rakiem piersi (ICD–10: C50)

Parametr	Wartość	Źródło	
Hormonowrażliwość/status genu HER2			
Hormonowrażliwy rak piersi (HR+)	HR+: ER+ i/lub PR+	50–85%, średnio ok. 70% pacjentek z rakiem piersi	KRN [39], Piasecka 2015, Dai 2015, Pinhel 2012, Hortobagyi 2016, Fowler 2016, Cho 2016, Schen 2015 [3, 7, 11, 18, 42, 44, 45]
	HR+: ER+PR-	7–13% pacjentek z rakiem piersi	Shen 2015, Bae 2015 [17, 18]
	HR+: ER+PR+	60–66% pacjentek z rakiem piersi	

Parametr	Wartość	Źródło
HR+: ER-PR+	1–4% pacjentek z rakiem piersi	
Brak nadekspresji/amplifikacji genu HER2 (HER2-)	70-90%	Pinhel 2012, Iqbal 2014, Cho 2016 [7, 42, 43]
HR+: ER+/PR+, HER2-	63%	Dai 2015 [3]
Status menopauzalny		
Pacjentki w wieku pomenopauzalnym (>50 lat) z rakiem piersi/rok	2016: 15 052 pacjentek*	KRN [24, 34, 40]
	2018: 15 970 pacjentek	GLOBOCAN [24, 32] ^a
Pacjentki w wieku premenopauzalnym (20-49 lat) z rakiem piersi/rok	2016: 3 563 pacjentek*	KRN [24, 34, 40]
	2018: 4 233 pacjentek	GLOBOCAN [24, 32] ^a

a) Stan na listopad 2018 roku.

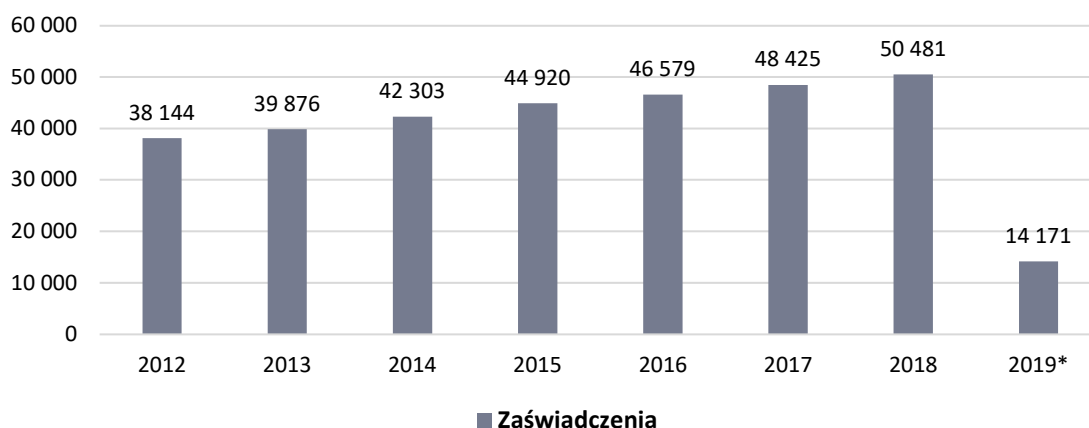
b) Populacja europejska.

c) Populacja światowa.

* Obliczenia własne.

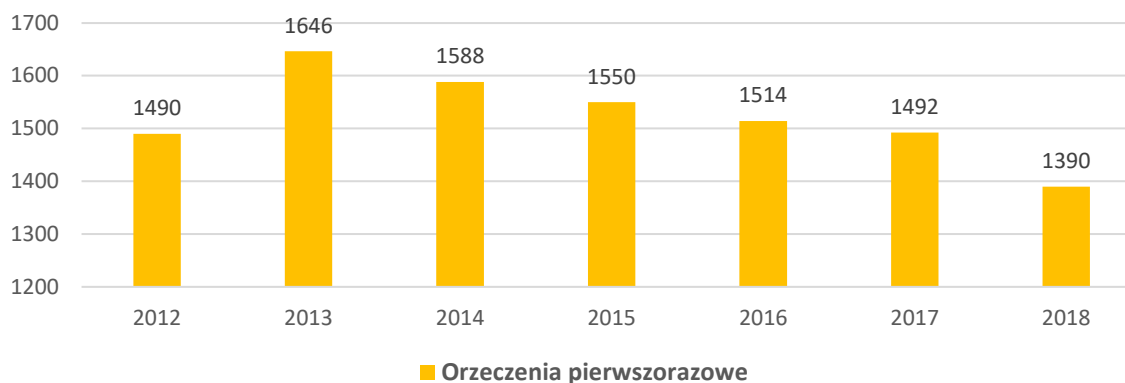
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 6.
Liczba zaświadczeń lekarskich osób chorych na raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce wg danych ZUS [47]

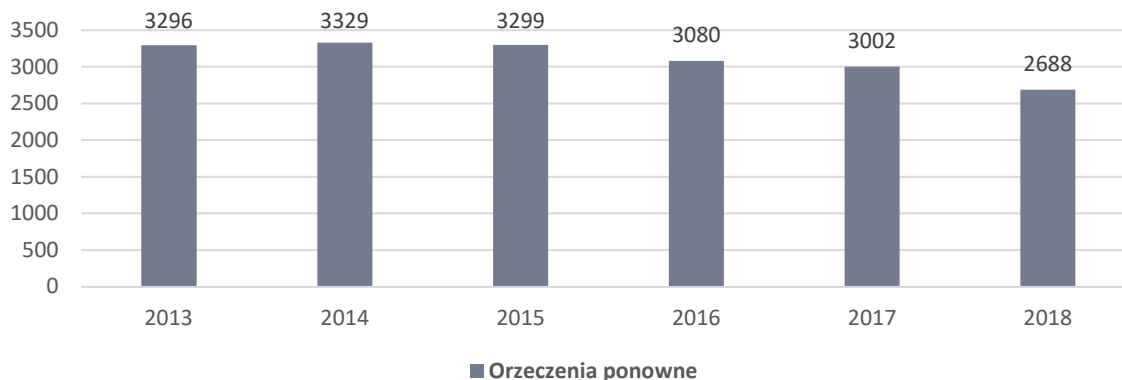


* Dane za I kwartał 2019 roku.

Wykres 7.
Liczba pierwszorazowych orzeczeń dla celów rentowych spowodowanych rakiem piersi (ICD-10: C50) w Polsce wg danych ZUS [47]



Wykres 8.
Liczba ponownych orzeczeń dla celów rentowych spowodowanych rakiem piersi (ICD-10: C50) w Polsce wg danych ZUS [47]



*Brak dostępnych danych za 2012 rok.

2.3. Etiologia i patogeneza

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Obydwie lokalizacje zaburzeń rozrostowych (nabłonek przewodów lub nabłonek zrazików gruczołu sutkowego) mogą obejmować zmiany typu łagodnej hiperplazji, atypowej hiperplazji czy też raka *in situ* lub raka naciekającego (podział histologiczny raka piersi ujęto w Rozdz. 2.4.1, Tabela 8). W większości przypadków etiologia raka piersi pozostaje niewyjaśniona. Znanych jest wiele czynników wpływających na rozwój raka piersi (m.in. wiek, czynniki genetyczne i hormonalne, dieta czy otyłość) jednakże aż u 75% kobiet nie stwierdza się żadnego z nich [1, 4].

Wiek

Wzrost zachorowalności na raka piersi zauważany jest po 35 roku życia, szczyt zachorowania przypada natomiast w grupie wiekowej 50–70 lat, którą w znacznej części stanowią kobiety po menopauzie. Zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet po menopauzie jest związane m.in. z czynnikami hormonalnymi [1, 48, 49].

Czynniki genetyczne

Istotną rolę w zwiększonym ryzyku zachorowaniu na raka piersi ma występowanie przypadków zachorowań w rodzinie oraz obecność uwarunkowań genetycznych. Szacunkowo u 10% pacjentek rak piersi występował w rodzinie i w głównej mierze dotyczył krewnych 1. stopnia. Obecność jednej osoby z rakiem piersi w rodzinie zwiększa ryzyko wystąpienia tego nowotworu blisko 2-krotnie, a obecność dwóch przypadków to około 3-krotny wzrost ryzyka zachorowania. Wzrost ryzyka zachorowania jest jeszcze większy gdy przypadki zachorowań na raka piersi w rodzinie wystąpiły przed 35 rokiem życia [1, 4].

Zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi związane z obecnością uwarunkowań genetycznych dotyczy nosicielstwa mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (ang. *BR*east *C*Ancer *s*usceptibility *g*ene). Zespół najwyższej predyspozycji genetycznej wystąpienia raka piersi związany jest z obecnością mutacji w supresorowych germinalnych w genach o wysokiej penetracji tj. BRCA1 i BRCA2, których nosicielstwo w ogólnej populacji chorych na raka piersi dotyczy 3–5% przypadków i generuje ponad 10-krotnie zwiększenie ryzyka zachorowania na ten nowotwór. Dla kobiet ze wskazanymi mutacjami genetycznymi (BRCA1, BRCA2 oraz TP53) ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia wynosi 50–85% [1, 4].

Czynniki hormonalne

Ryzyko rozwoju raka piersi związane jest z poziomem hormonów (głównie estrogenu), które są zaangażowane w regulację wzrostu i rozwoju komórek. Długi okres ekspozycji na estrogen zwiększa ryzyko pojawienia się u kobiet raka piersi. Uwarunkowania hormonalne raka piersi mają charakter endo- i egzogeny. Do czynników endogennych zalicza się wczesne wystąpienie pierwszej miesiączki (<12 roku życia) lub późnej menopauzy (>55 roku życia), co przyczynia się do wydłużenia okresu

ekspozycji na estrogen, jak również brak potomstwa albo późne macierzyństwo (>30 roku życia). Do czynników egzogennych zalicza się natomiast stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny (dochodzi do indukcji nowotworu lub promocji nowotworowej wcześniejszych zmian przedrakowych) lub długotrwałej hormonalnej terapii zastępczej. Ryzyko wystąpienia raka piersi w związku z obecnością czynników egzogennych wzrasta od kilku do ok.30% i zależne jest od długości okresu ekspozycji na estrogeny [1, 48, 49].

Wysoka masa ciała

Otyłość stanowi czynnik ryzyka raka piersi, w szczególności u kobiet po menopauzie. Ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet cierpiących na otyłość jest około 3-krotnie wyższe niż u kobiet szczupłych. Jednocześnie zaobserwowano, że zmniejszenie masy ciała, w szczególności w okresie premenopauzalnym, obniża ryzyko zachorowania na raka piersi [1, 50].

Dieta

Istnieją dowody pochodzące z badań prospektywnych, które wskazują, że rodzaj diety ma wpływ na zwiększenie ryzyka wystąpienia lub na zapobieganie raka piersi. Elementami diety zwiększającymi ryzyko zachorowania są tłuszcze zwierzęce spożywane w dużych ilościach oraz picie alkoholu. Działanie ochronne wykazano natomiast dla ubogich w tłuszcze produktów mlecznych, jak również pokarmów zawierających wapń oraz witaminę D. Brak jest natomiast rzetelnych dowodów potwierdzających ochronne działanie diety roślinnej (m.in. obejmującej produkty sojowe czy też inne produkty bogate w fitoestrogeny) [1].

2.4. Rozpoznanie

2.4.1. Diagnostyka podstawowa

Przypuszczenie wystąpienia nowotworu piersi pojawia się w oparciu o stwierdzenie guzka lub zmiany skórnej w jej obrębie. Nieprawidłowości te zauważane są często przez samą chorą lub podczas badania mammograficznego (MMG) wykonywanego w ramach badań przesiewowych. Badaniem uzupełniającym względem MMG jest badanie ultrasonograficzne (USG), które jest przydatne w ocenie piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (u młodych kobiet), u których ocena MMG jest utrudniona (Tabela 8.) [1].

Badania przesiewowe (*skrining*), w ramach których wykonywane jest badanie MMG kobiet bez objawów klinicznych, stanowią najlepszy sposób wczesnego wykrycia raka piersi. Czułość tej metody w wykrywaniu zmian nowotworowych kształtuje się na poziomie około 85% [1, 4, 51].

Potwierdzenie rozpoznania następuje na podstawie wyników badań cytologicznych lub histologicznych materiału pobranego metodą biopsji z obszaru gruczołu sutkowego (odpowiednio biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej, w tym biopsji próżniowej inaczej zwanej mammotomiczną) [1].

Pozostałe badania (laboratoryjne oraz obrazowe) mają charakter pomocniczy i służą do określenia stopnia zaawansowania choroby, jak również wydolności narządowej przed rozpoczęciem terapii (Tabela 8.) [1].

Tabela 8.
Badania pomocnicze stosowane w diagnostyce raka piersi [1, 4]

Rodzaj badania	Charakterystyka
Mammografia (MMG)	<p>Podstawowe badanie mające na celu rozpoznanie raka piersi.</p> <p>Główne cechy obrazu mammograficznego nasuwające podejrzenie raka piersi to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieostro odgraniczone zagęszczenia tkanek miękkich – najbardziej typowe są tzw. guzki spikularne (z nieregularnym środkiem i licznymi wypustkami), blisko 90% takich zmian to rak inwazyjny; lite, dobrze ograniczone guzki najczęściej mają charakter niezłośliwy, • mikrozwapnienia – obecne w ok.60% przypadków raka piersi; charakter złośliwy sugerują mikrozwapnienia linearne lub grudkowe, natomiast zwapnienia w obrębie skóry i naczyń a bo duże, dobrze odgraniczone zwapnienia pierścieniowate, plamiste, okrągłe lub owalne nie nasuwają podejrzenia raka;
Ultrasonografia (USG)	<p>Zazwyczaj jest badaniem uzupełniającym MMG.</p> <p>Umożliwia rozpoznanie torbieli i włókniako-gruczolaków. Jest przydatne do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (u młodych kobiet), u których ocena mammograficzna jest trudna.</p>
Rezonans magnetyczny (MR)	<p>Badanie wykazujące największą czułość (ok.95%), ale jego miejsce w standardowym postępowaniu diagnostycznym nie zostało ostatecznie ustalone. Wyjątek stanowią kobiety należące do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (np. nosicielki genów BRCA1 i BRCA2) oraz kobiety z podejrzeniem raka piersi poddane w przeszłości zabiegom plastycznym dotyczącym piersi (np. po implantacji protezy). Rola tego badania stopniowo ulega zwiększeniu, głównie w ocenie rozległości naciekania nowotworu, szczególnie gdy wyn ki MMG i USG są rozbieżne. Poza tym pod uwagę bierze się zastosowanie MR do różnicowania wznowy miejscowej i nietypowych zmian popromiennych.</p>
Badanie patomorfologiczne	<p>Badanie umożliwiające dokonanie <u>klasyfikacji histologicznej raka piersi na:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Raki przedinwazyjne (stanowiące ok. 20%) – przewodowy, zraz kowy, • Raki inwazyjne tj. naciekające (stanowiące ok.80%) – inwazyjny bliżej nieokreślony (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS), zrazikowy, rdzeniasty, śluzotwórczy, cewkowy, inne rzadkie typy.
Badania laboratoryjne	<p>Morfologia krwi z rozmazem, podstawowe badania biochemiczne (m.in. określające wydolność wątroby i fosfataza alkaliczna). Markery surowicze (np. CA 15-3 lub CEA) w rozpoznawaniu raka piersi nie mają ustalonej roli; nie jest zalecane ich oznaczanie w rutynowej praktyce klinicznej.</p>

2.4.2. Diagnostyka molekularna

Badania molekularne stosowane w diagnostyce raka piersi umożliwiają rozróżnienie głównych podtypów molekularnych raka piersi: luminalnego A, luminalnego B, HER2+ nieluminalnego oraz bazalnego („potrójnie ujemnego”). Podział molekularny jest podstawą indywidualizacji nowoczesnego systemowego leczenia przed- i pooperacyjnego [1, 4].

Badania molekularne w celu określenia stanu receptorów ER/PR wykonuje się metodą immunohistochemiczną (IHC) w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie lub w utrwalonych w alkoholu preparatach cytologicznych (np. aspiraty cienkoigłowe). W opisie wyniku badania oceniającego stan receptorów ER/PR podaje się odsetek jąder

komórek nowotworowych z dodatnim odczynem (obecnie w kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn $\geq 1\%$ komórek raka traktuje się jako dodatni) [1, 4].

Badania molekularne w celu wykrycia obecności nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 wykonuje się również metodą IHC, jednakże możliwe jest jego wykonanie jedynie w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie. W ocenie HER2 metodą IHC stosowana jest 4-stopniowa skala (HER2 0, 1+, 2+, 3+). Klinicznie wynik 0 i 1+ jest wynikiem ujemnym, wynik 3+ jest dodatni, natomiast wynik 2+ ma wartość graniczną i wymaga potwierdzenia liczby kopii genu HER2 metodą hybrydyzacji *in situ* (ISH). Amplifikacja (wynik dodatni /+) w badaniu ISH oznacza występowanie >6 kopii genu HER2 na jądro komórkowe (do 4 – wynik ujemny, wartości 4-6 – wynik niejednoznaczny i oznacza konieczność powtórzenia badania). Wynik ISH wyrażany jest jednak najczęściej jako stosunek liczby kopii genu HER2 do liczby kopii chromosomu 17. w komórce nowotworu, wartość wskaźnika $>2,2$ oznacza amplifikację (/+) [1, 4, 52].

2.4.3. Stan sprawności chorych

Niezbędnym elementem diagnostyki choroby wpływającym na wybór właściwego leczenia jest określenie stanu sprawności pacjentki wg skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* inaczej znana jako WHO-Zubroda) lub wg skali Karnofsky'ego (Tabela 9) [53].

Tabela 9.
Skala ECOG/WHO i skala Karnofsky'ego oceniające stan sprawności pacjentki [53]

Skala ECOG/WHO		Skala Karnofsky'ego	
Stopień sprawności	Opis	Stopień sprawności	Opis
0	Sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności	100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy	90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia	80	Stan niemal pełnej aktywności wymaga pewnego wysiłku, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia	70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
4	Konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień	60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej, zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
5	Zgon	50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
		40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
		30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
	x	20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
		10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
		0	Zgon

2.4.4. Ocena stopnia zaawansowania choroby

Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi opiera się na systemie TNM, uwzględniającym łączną ocenę trzech cech rozpoznania:

- cecha T – guz pierwotny,
- cecha N – regionalne węzły chłonne,
- cecha M – regionalne/odległe umiejscowienie przerzutów (Tabela 10.) [1].

Oparta na systemie TNM ocena raka piersi jest podstawą do określenia jego stopnia zaawansowania (Tabela 11.) [1].

Tabela 10.

Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M (rewizja 8. TNM z 2017 r.) [1]

Cecha	Charakterystyka
Cecha T	
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>), rak przewodowy (<i>ductal carcinoma in situ – DCIS</i>), <i>Tis [DCIS]</i>), choroba Pageta bez towarzyszącego ogniska raka naciekającego lub <i>in situ</i> w gruczole piersiowym (<i>Tis [Paget]</i>)
T1	Guz ≤ 2 cm (T1mi ≤ 1 mm, T1a > 1 mm i ≤ 5 mm, T1b > 5 mm i ≤ 10 mm, T1c > 10 mm i ≤ 20 mm)
T2	Guz > 2 cm i ≤ 5 cm
T3	Guz > 5 cm
T4	Guz każdej wielkości naciekający ścianę klatki piersiowej lub skórę (tj. owrzodzenie skóry lub makroskopowe guzki w skórze; za naciekanie skóry nie uważa się: zaciągnięcia skóry, wciągnięcia brodawki i innych niewymienionych jako naciekanie; zmiany te mogą występować w każdym innym stopniu zaawansowania T1–3)
T4a	Naciekanie ściany klatki piersiowej (naciekanie mięśni piersiowych nie oznacza naciekania ściany klatki piersiowej)
T4b	Naciekanie skóry (bez obrazu raka zapalnego)
T4c	Łączna obecność cech charakteryzujących T4a i T4b
T4d	Obraz raka zapalnego
Cecha N	
N0	Nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych (przy wycięciu ≥ 10 węzłów chłonnych)
N1	Obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza, węzły ruchome (N1mi – m kropperzut [średnica 0,2–2 mm])
N2	Obecne przerzuty w węzłach chłonnych pachowych (I i II piętro) po stronie guza; węzły nieruchome w stosunku do siebie lub otoczenia (N2a) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli węzły pachowe niezajęte) (N2b)
N3	Obecne przerzuty w węzłach III piętra pachy (podobojczykowe) (N3a) lub w węzłach piersiowych wewnętrznych po stronie guza (jeśli są zajęte pachowe II i III piętra) (N3b) lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza (N3c)
Cecha M	
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych w badaniach obrazowych lub w badaniu fizykalnym ; cM0(i+) – obecność komórek raka lub depozytów komórek raka nie większych niż 0,2 mm stwierdzonych w badaniu mikroskopowym lub za pomocą metod molekularnych, np. w krwi krążącej lub w szpiku przy jednoczesnej nieobecności klinicznych lub radiologicznych objawów przerzutów
M1	Stwierdza się przerzuty odległe

Tabela 11.
Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka piersi [1]

Stopień zaawansowania (anatomiczny) ^a		T	N	M
0 (in situ)		Tis	N0	M0
I (stadium miejscowe)	IA	T1	N0	M0
	IB	T0 T1	N1mi N1mi	M0 M0
II (stadium regionalne wczesne)	IIA	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
III (stadium regionalne późne)	IIIA	T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1	M0
		T3	N2	M0
	IIIB	T4	N0–2	M0
IIIC	T1–4	N3	M0	
IV (stadium uogólnione)		T1–4	N1–3	M1

a) Anatomiczna klasyfikację zaawansowania powinno się stosować wówczas, gdy nie są dostępne informacje na temat profilu molekularnego raka piersi; w przeciwnym razie należy stosować prognostyczną klasyfikację zaawansowania raka piersi.

2.5. Przebieg choroby i rokowanie

Typowe podmiotowe i przedmiotowe objawy raka piersi obejmują występowanie:

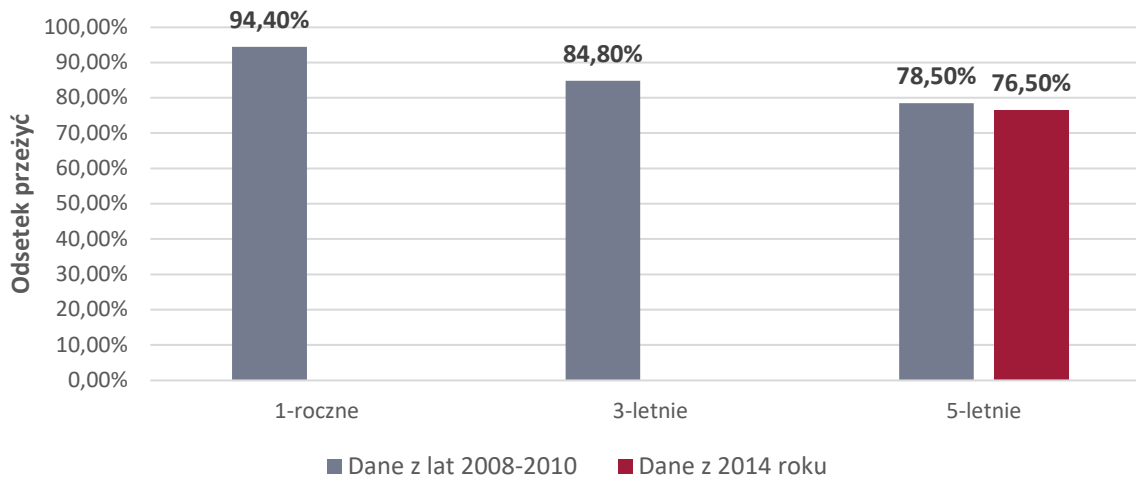
- guza piersi wyczuwalnego palpacyjnie,
- zmian wielkości, kształtu lub sprężystości sutka,
- wciągnięcia skóry lub brodawki,
- zmian skórnych na brodawce lub wokół niej,
- wycieku z brodawki (zwłaszcza krwistego),
- zaczerwienienia i zgrubienia skóry (występowanie objawów „skórki pomarańczy”),
- poszerzenia żył skóry sutka,
- owrzodzeń skóry sutka,
- powiększenia węzłów chłonnych w dole pachowym [1].

Rak piersi niepoddany leczeniu nieuchronnie doprowadza do zgonu. Szybkość rozrostu nowotworowego jest uzależniona od cech biologicznych, jakie wykazuje dany nowotwór. Może on rozrastać się powoli, rozwijać się miejscowo oraz doprowadzać do zniszczenia gruczołu, wystąpienia owrzodzeń czy też martwicy tkanek. W sytuacji wystąpienia zakażenia lub dużego/masywnego krwawienia może dochodzić do szybkiego zgonu. Natomiast w sytuacji, gdy chora żyje dłużej, występują u niej przerzuty odległe [1]. Zgodnie z danymi z KRN 1-roczone, 3-letnie oraz 5-letnie przeżycie względne pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2008–2010 w Polsce wynosiło odpowiednio 94%, 84% oraz 79% (Wykres 9) [33]. Rokowanie w raku piersi zależy głównie od typu histologicznego oraz stopnia zaawansowania (Wykres 10). Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce kształtuje się na

poziomie 74%, najwyższe wartości uzyskuje się w stadium I zaawansowania, natomiast najniższe 5-letnie przeżycia, wynoszące około 5%, dotyczą chorych w IV stadium zaawansowania [1].

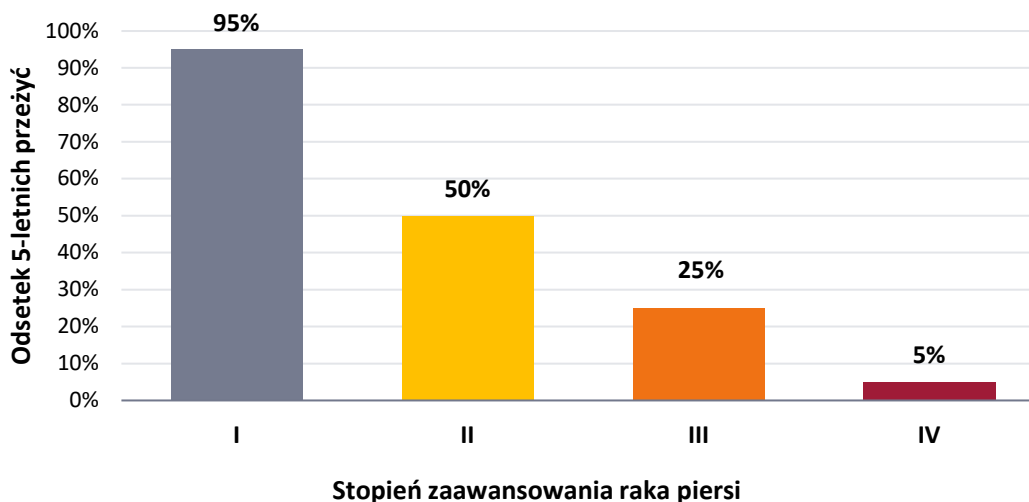
Wykres 9.

1-roczone, 3-letnie przeżycie względne pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2008–2010 oraz 5-letnie przeżycie względne pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2008–2010 i w 2014 roku w Polsce [33, 54]



Wykres 10.

5-letnie przeżycia chorych na raka piersi w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu [1]

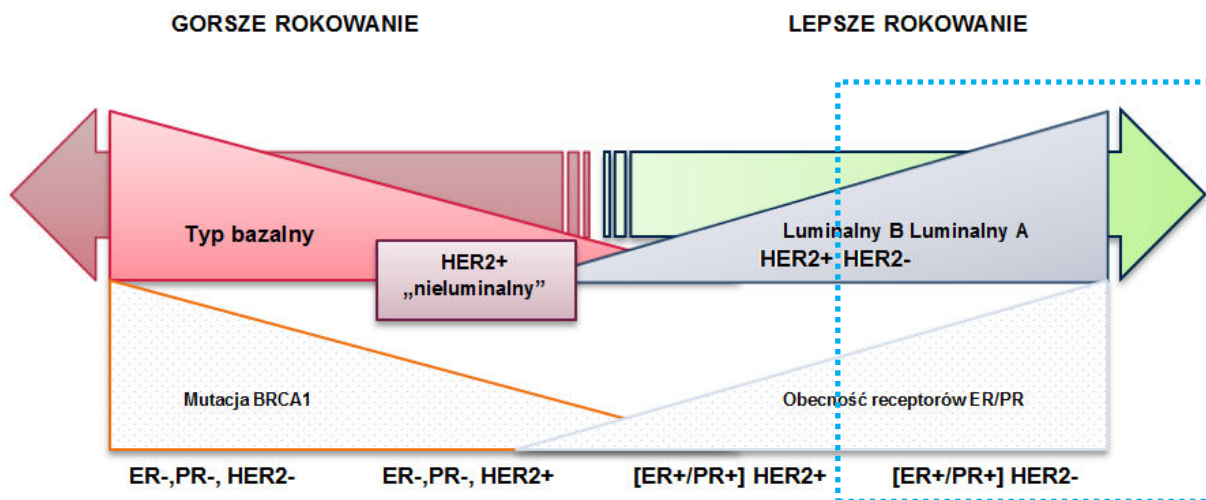


Ryzyko wystąpienia raka piersi jest wyższe u kobiet w okresie pomenopauzalnym, jednak wśród kobiet przed menopauzą ten rodzaj nowotworu często jest bardziej agresywny i ma gorsze rokowanie w porównaniu do kobiet po menopauzie [55].

Hormonowrażliwe podtypy raka piersi (HR+, czyli ER+ i/lub PR+), mają lepsze rokowanie w porównaniu z niehormonowrażliwymi (HR-) podtypami raka piersi (Rysunek 1). Rak luminalny A ma dobre rokowanie, luminalny B HER2- ma średnie rokowanie, a raki piersi HR- oraz luminalny B HER2+ charakteryzują się bardzo złym rokowaniem (Rozdz. 2.1., Tabela 1). Raki luminalne ogółem dobrze odpowiadają na leczenie hormonalne, natomiast gorzej na konwencjonalną chemioterapię [3].

Rysunek 1.

Rokowanie pacjentek w zależności od podtypu molekularnego raka piersi oraz obecności receptorów steroidowych i mutacji genu BRCA1 [3]



Populację docelową analizy zaznaczono na rysunku niebieskim obramowaniem.

2.6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

2.6.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Ocena skuteczności terapii onkologicznych prowadzona jest z wykorzystaniem punktów końcowych związanych z czasem (informujących o momencie wystąpienia interesującego zdarzenia m.in. progresji/zgonu) tj.:

- OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite pacjentki; czas od randomizacji do zgonu pacjentki,
- PFS (ang. *progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby; czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjentki,
- EFS (ang. *event-free survival*) – przeżycie wolne od zdarzeń, czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu pacjentki, zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (toksyczności leczenia, decyzji pacjentki, rozpoczęcia nowej terapii bez udokumentowanej progresji choroby),
- TTR (ang. *time to response*) – czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- TTP (ang. *time to progression*) – czas do progresji choroby, czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby,
- TTF (ang. *time to treatment failure*) – czas do niepowodzenia leczenia, czas od randomizacji do zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (progresji choroby, toksyczności leczenia, decyzji pacjenta, zgonu pacjenta),
- DOR (ang. *duration of response*) – czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby lub nastąpi zgon związany z chorobą [56–60].

Ponadto ocenę skuteczności terapii można przeprowadzać z wykorzystaniem punktów końcowych związanych z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie:

- CR (ang. *complete response*) – całkowita odpowiedź na leczenie,
- PR (ang. *partial response*) – częściowa odpowiedź na leczenie,
- ORR (ang. *overall response rate*) – odsetek pacjentek, u których nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR + PR),
- PD (ang. *progressive disease*) – progresja choroby,
- SD (ang. *stable disease*) – stabilna choroba,
- CBR (ang. *clinical benefit rate*) – wskaźnik kontroli choroby (korzyści klinicznej), odsetek pacjentek, u których nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub wystąpiła stabilizacja choroby (CR + PR + SD) [56–58, 60].

Ocena odpowiedzi na leczenie prowadzona jest zazwyczaj z wykorzystaniem kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), które umożliwiają standaryzację otrzymanych w trakcie badań klinicznych wyników oraz ułatwiają komunikację między ośrodkami, w których prowadzone jest dane leczenie przeciwnowotworowe/określona terapia przeciwnowotworowa. Kryteria RECIST można stosować u pacjentek, którym wykonano badania obrazowe tj. RTG, TK, MRI. Innymi kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie są te opracowane przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (ang. *International Union Against Cancer, IUAC*). Kryteria te zostały opracowane w latach 70-tych ubiegłego wieku. Poniżej (Tabela 12) zestawiono ze sobą kryteria RECIST i IUAC [60–62].

Tabela 12.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 i IUAC [60–63]

Punkt końcowy	RECIST 1.1	IUAC
Całkowita odpowiedź (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny, • redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR 	<ul style="list-style-type: none"> • zanik wszystkich cech choroby, • w przypadku litycznych przerzutów do kości, niezbędna ocena radiologiczna zwapnienia
Częściowa odpowiedź (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia PR 	<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 50% zmniejszenie zmian mierzalnych i obiektywna poprawa w ocenianych, ale niemierzalnych zmianach nowotworowych • brak nowych zmian, • nie jest konieczna regresja każdej zmiany nowotworowej, ale żadna ze zmian nie może ulegać progresji
Progresja choroby (PD)	<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego, • oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm, • jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe, • pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD 	<p>Mieszana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niektóre zmiany nowotworowe ulegają regresji, inne progresji lub pojawiają się nowe zmiany. <p>Niepowodzenie</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja niektórych lub wszystkich zmian nowotworowych i/lub pojawianie się nowych zmian, brak zmian z regresją

Punkt końcowy	RECIST 1.1	IUAC
Stabilna choroba (SD)*	<ul style="list-style-type: none"> • brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów 	<ul style="list-style-type: none"> • brak zmian w zmianach nowotworowych (np. <50% zmniejszenie lub <25% powiększenie rozmiaru mierzalnej zmiany), W przypadku niemierzalnych, ale poddanych ocenie zmian, które stanowią główną masę guza i wyraźnie nie reagują na leczenie, nawet jeśli wymierne zmiany uległy poprawie, uważa się, że nie ma zmian w przebiegu choroby (brak obiektywnej regresji)

* W przypadku IUAC – brak zmian.

Oceniane w ramach badań klinicznych leki onkologiczne są molekułami wykazującymi skuteczne działanie przeciwnowotworowe. Niestety niejednokrotnie powodującymi również wystąpienie zdarzeń niepożądanych niekorzystnych dla poddanej terapii pacjentki. W ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*; AE) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjentki lub osoby uczestniczącej w badaniu, otrzymującej produkt farmaceutyczny, niezależnie od istnienia lub braku związku przyczynowo-skutkowego z otrzymywanym leczeniem;
- ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*; SAE) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej bez względu na zastosowaną dawkę leku, które powoduje: zgon pacjentki, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczne uszczerbek na zdrowiu, wadę wrodzoną/uszkodzenie okołoporodowe [64].

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE, dawniej *Common Toxicity Criteria* (CTC lub NCI-CTC)). Kryteria te pozwalają na odpowiednią klasyfikację oraz stosowanie prawidłowych, ujednoczonych nazw zdarzeń niepożądanych. Najnowsza wersja kryteriów – CTCAE v 4.0 (4.03) została opracowana w 2010 roku [65].

Rak piersi w dużym stopniu wywiera wpływ na jakość życia pacjentek, z tego względu w badaniach wykorzystywane są kwestionariusze umożliwiające ocenę jakości życia. Podstawowym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia w przypadku choroby nowotworowej jest zwalidowany EORTC QLQ-C30. Dostępny w wielu wersjach językowych EORTC QLQ-C30 może być stosowany w dowolnej populacji pacjentek onkologicznych, tj. niezależnie od umiejscowienia nowotworu. Kwestionariusz zawiera 30 pytań składających się na trzy moduły:

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej jakości życia [66].

Dla bardziej szczegółowej oceny jakości życia u pacjentek z rakiem piersi utworzony został kwestionariusz EORTC QLQ-BR23. Kwestionariusz ten składa się z 5 skali, z których każda złożona jest od kilku to kilkunastu pytań:

- skale oceniające stan funkcjonalny:
 - wizerunek ciała,
 - funkcjonowanie seksualne,
- skale oceniające zdarzenia niepożądane:
 - zdarzenia niepożądane,
 - objawy ze strony piersi,
 - objawy ze strony ramienia.

Ponadto, kwestionariusz EORTC QLQ-BR23 zawiera 3 pojedyncze pytania dotyczące:

- zainteresowania życiem seksualnym,
- rokowania,
- obaw związanych z utratą włosów [67].

Suma możliwych do uzyskania punktów w powyższych skalach kwestionariusza EORTC QLQ-BR23 zawiera się w przedziale 0–100 pkt. Im wyższa wartość uzyskana w danej skali tym większe nasilenie badanej cechy [67].

Kwestionariuszem stosowanym w ocenie jakości życia osób z nowotworem (w tym z rakiem piersi) jest również europejski kwestionariusz Euro-Quality of Life (EQ-5D). Początkowo był on wykorzystywany jako kwestionariusz uzupełniający inne kwestionariusze oceny jakości życia, obecnie stanowi osobne narzędzie oceny jakości życia. Kwestionariusz składa się z dwóch części. W pierwszej opisuje stan zdrowia według 5 kategorii,:

- poruszanie się,
- samoobsługa,
- zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek),
- ból / dyskomfort
- niepokój / przygnębienie.

Druga część kwestionariusza zawiera skalę wartościowania, na której pacjent zaznacza ogólną ocenę swojego zdrowia w skali VAS [66].

W ocenie jakości życia pacjentek z chorobami nowotworowymi wykorzystuje się także krótki inwentarz bólu (BPI-SF, ang. *brief pain inventory – short form*) oraz kwestionariusz pogorszenia wydajności pracy i wykonywania codziennych czynności (WPAI-GH, ang. *work productivity and activity impairment: general health*). Krótki inwentarz bólu zawiera ocenę natężenia bólu i ulgi w bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, a także wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności. Kwestionariusz WPAI-GH składa się z 3 pytań dotyczących liczby godzin przepracowanych lub opuszczonych w ciągu ostatnich 7 dni. W kolejnych 2 pytaniach należy określić w skali 1–10 w jakim stopniu problemy zdrowotne wpływają na wydajność w trakcie wykonywania pracy oraz wykonywanie codziennych czynności [68, 69].

Kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D, BPI-SF oraz WPAI-GH zaprezentowano w Aneksie (Aneks A).

2.6.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjentek

Przeżycie całkowite (OS), które definiuje się jako czas od randomizacji pacjentki lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu jest podstawowym (I-rzędowym) punktem końcowym w ocenie skuteczności terapii onkologicznych. Zaletami OS jest prostota pomiaru, znamienność kliniczna oraz łatwość w interpretacji wyników. Wadą jest natomiast fakt, że na OS mają wpływ kolejno stosowane linie leczenia oraz konieczność zastosowania odpowiednio długiego czasu obserwacji w celu uzyskania wiarygodnych wyników. Z tego względu obecnie poszukuje się zastępczych punktów końcowych (surogatów) dla OS, wykazujących silny związek z OS, a wymagających krótszego czasu obserwacji [70]. Zależność pomiędzy OS a drugorzędowymi punktami końcowymi (PFS, TTP, ORR, DCR) w populacji pacjentek z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi była przedmiotem licznych badań i opracowań zbiorczych (Tabela 13). Wykazano istnienie zależności (o różnej sile w zależności od publikacji) pomiędzy analizowanymi punktami końcowymi.

Tabela 13.
Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad rakiem piersi

Autor i rok publikacji [ref]	Cel	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Burzykowski 2008 [71]	Analiza zależności między PFS, TTP, odpowiedzią na leczenie (ORR), kontrolą choroby (DCR) a OS w przerzutowym raku piersi	bd	OS, PFS, TTP, odpowiedź na leczenie, kontrola choroby	11 RCT (3 953)	Odpowiedź na leczenie (ORR) oraz kontrola choroby (DCR) są silnie związane z OS, z kolei PFS i TTP są średnio związane z OS. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) może być akceptowalnym surogatem PFS.
Adunlin 2015 [72]	Analiza zależności między PFS* a OS w przerzutowym raku piersi u pacjentów leczonych antracyklinami, taksanami lub terapiami celowanymi	PubMed, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (1 stycznia 1990–1 sierpnia 2015)	OS, PFS	72 RCT (bd)	PFS* może być odpowiednim surogatem względem OS w badaniach oceniających nowe terapie w ≥II linii leczenia ($R^2 = 0,49$). Nie zaleca się stosowania PFS jako jedynego głównego punktu końcowego w badaniach dla I linii terapii.
Beauchemin 2014 [73]	Analiza zależności między PFS/TTP a OS w przerzutowym raku piersi u pacjentek leczonych terapiami standardowymi lub najlepszą terapią wspomagającą (BSC)	MEDLINE (1950–2010), EMBASE (1980–2010), Cochrane Database of Systematic Reviews, American College of Physician Journal Club, Database of Abstract of Reviews of Effects, Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment Database, and National Health Service [NHS] Economic Evaluation Database), and Current Content (1993–2010).	OS, PFS-TTP	144 (43 459)	Wykazano istotną klinicznie umiarkowaną korelację między PFS/TTP a OS ($R^2 = 0,427$).
Li 2017 [74]	Analiza zależności między PFS/TTP a OS w zaawansowanym (przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym) raku piersi u pacjentek leczonych chemioterapią, hormonoterapią oraz lekami celowanymi	MEDLINE (styczeń 2000–czerwiec 2016)	OS, PFS-TTP	37 (14 966)	Wykazano istotną klinicznie, umiarkowaną korelację między PFS/TTP a OS ($R^2 = 0,405$).
Miksd 2008 [75]	Analiza zależności między PFS a OS w przerzutowym raku piersi u pacjentów leczonych antracyklinami lub taksanami	MEDLINE (przeszukanie w 2007 roku), materiały konferencyjne American Society of Clinical Oncology i the Sun Antonio Breast Cancer symposium	OS, PFS	31 (4 323)	Wykazano istotną statystycznie korelację między efektem leczenia wyrażonym PFS a efektem leczenia wyrażonym OS ($R^2 = 0,35$ – pacjenci leczeni antracyklinami i $R^2 = 0,49$ – pacjenci leczeni taksanami)

Autor i rok publikacji [ref]	Cel	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Petrelli 2014 [76]	Analiza zależności między PFS/PPS a OS w przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym raku piersi u pacjentek leczonych w I linii chemioterapią oraz lekami ukierunkowanymi molekularnie	MEDLINE (2000–2012) EMBASE (2000–2012)	OS, PFS/PPS	20 (10 138)	Wykazano silną, istotną statystycznie korelację pomiędzy PFS i OS ($R^2 = 0,81$). PFS może być właściwym punktem zastępczym, szczególnie w populacji pacjentów z rakiem piersi HER2+. W przypadku raka piersi HER2-, pierwszorzędownym punktem końcowym powinien pozostać OS
Forsythe 2018 [77]	Analiza zależności między PFS/TTP a OS w HER2-ujemnym, hormonowrażliwym, przerzutowym raku piersi	MEDLINE via Ovid EMBASE via Ovid Cochrane Library via Ovid (przeszukanie w styczniu 2017 roku)	OS, PFS/TTS	40 (>20 000)	Wykazano niską, istotną statystycznie korelację między PFS/TTP i OS ($R^2 = 0,354$). Wyniki analizy uzasadniają wykorzystanie PFS/TTP jako zastępczego punktu końcowego dla OS w HER2-ujemnym hormonozależnym, przerzutowym raku piersi.

PPS – przeżycie po progresji (ang. *post progression survival*); R^2 – współczynnik korelacji; * włączano także badania oceniające zamiast PFS czas do progresji/niepowodzenia leczenia (TTP/TTF)

2.6.3. Metody leczenia

Wybór metody leczenia raka piersi jest uzależniony m.in od jego zaawansowania histologicznego, obecności przerzutów, podtypu molekularnego jak również wieku pacjentki i jej stanu menopauzalnego [1, 4, 6, 78, 79].

Leczenie raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania (0–IIB) polega na zastosowaniu zabiegu chirurgicznego i radioterapii. Chemioterapia oraz hormonoterapia powinny stanowić systemowe uzupełnienie leczenia chirurgicznego [4].

U części chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi (stopień III) stosuje się pierwotny zabieg operacyjny. W większości przypadków, niezbędne jest zastosowanie neoadjuwantowej CTH lub przy stwierdzonej silnej ekspresji ER+/PR+ neoadjuwantowej hormonoterapii. U chorych w stopniu zaawansowania III w celu prewencji nawrotu nowotworu stosuje się uzupełniającą pooperacyjną RTH oraz adjuwantową CTH, hormonoterapię (pacjentki z ER+/PR+) lub trastuzumab (pacjentki z nadekspresją lub amplifikacją HER2) [4].

Hormonowrażliwy rak piersi bez nadekspresji HER2 w nieoperacyjnym stadium miejscowego zaawansowania i w stopniu uogólnienia i leczony jest systemowo, poprzez hormonoterapię, leczenie ukierunkowane molekularnie (leczenie celowane) lub w rzadkich przypadkach poprzez CTH (masywne, dające objawy przerzuty do narządów trzewnych) [4].

Hormonoterapia (leczenie hormonalne) stosowana jest u pacjentek, których komórki wykazują obecność receptorów hormonalnych. Celem hormonoterapii jest zmniejszenie wpływu hormonów na wrażliwe na nie komórki nowotworowe. Grupą leków szeroko stosowanych w leczeniu hormonowrażliwego raka piersi są niesteroidowe (anastrozol, letrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy. Ich działanie polega na blokowaniu syntezy estrogenów przez hamowanie konwersji androgenów (głównie androstendionu) do estronu i estradiolu, w której zasadnicze znaczenie ma enzym aromataza. Przekształcanie to dokonuje się w tkance tłuszczowej, wątrobie, nadnerczach, mięśniach i tkance gruczołowej piersi [4, 80].

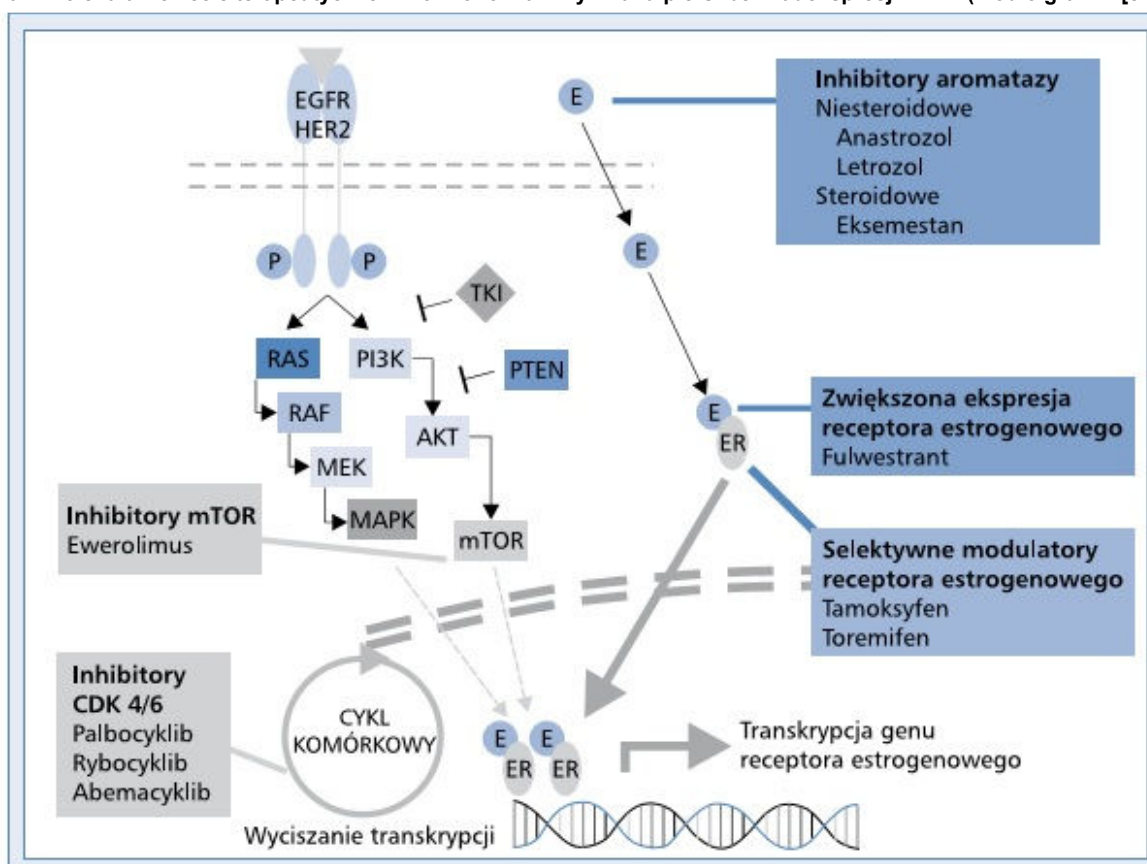
Lekiem stosowanym od lat w hormonoterapii raka piersi jest tamoksyfen. Ma on działanie antyestrogenowe, a dokładniej modulujące receptory estrogenowe. Przyłączając się do nich, uniemożliwia połączenie estrogenów krążących w organizmie z tymi receptorami i hamuje w ten sposób właściwe rozmnażanie się komórek raka. Innym lekiem o działaniu antyestrogenowym jest fulwestrant, który swoim działaniem powoduje całkowitą dezintegrację receptora estrogenowego [4, 80].

Istnieją mechanizmy powodujące, że hormonowrażliwy rak piersi przestaje być podatny na leczenie terapią hormonalną. Takim mechanizmem jest np. zwiększona aktywność kinazy mTOR lub aktywacja szlaku CDK4/CDK6/E2F. Oba mechanizmy prowadzą do uniezależnienia komórek nowotworowych od sygnału receptorów hormonalnych. Wyeliminowanie tych mechanizmów jest możliwe przy użyciu leków

ukierunkowanych. Lekiem, którego mechanizm odpowiedzialny jest za inhibicję kinazy mTOR jest ewerolimus. Z kolei hamowanie kinaz CDK4/6, które w dalszym etapie blokuje aktywację szlaku CDK4/CDK6/E2F możliwe jest dzięki zastosowaniu inhibitora kinazy zależnej od cyklin CDK4/6. Inhibitorem tego typu jest rybocyklib, palbocyklib i abemacyklib. Dokładne działanie przeciwnowotworowe rybocyklibu polega na zablokowaniu kinazy CDK4/6 co z kolei prowadzi do zatrzymania fosforylacji białka pRb i zatrzymania fazy G1 cyklu komórkowego i zmniejszenie podziałów komórek linii raka. Palbocyklib działa nieco odmiennie od rybocyklibu, odwracalnie blokuje on działanie kinazy CDK4/6 i uniemożliwia przejście komórek nowotworowych z fazy G1 do S. [81, 82]. Szlaki terapeutyczne i związane z nimi cele terapeutyczne raka piersi - zostały przedstawione poniżej raka piersi (Rysunek 2).

Rysunek 2.

Szlaki molekularne i cele terapeutyczne w hormonowrażliwym raku piersi bez nadekspresji HER2 (źródło grafiki: [82])



E – estrogen; ER – receptor estrogennowy; P – reszta fosforowa domeny wewnątrzkomórkowej receptora HER2;

Status menopauzalny

Ze względu na różnice w wytwarzaniu hormonów płciowych przed i po menopauzie przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić status menopauzalny pacjentek. Zastosowanie kastracji chirurgicznej (usunięcie jajników) lub farmakologicznej (stosowanie analogu gonadoliberyny (LHRH): goserelina, leuprorelina) hamuje działanie mitogenne estrogenu oraz pozwala poszerzyć zakres hormonoterapii o leki stosowane u pacjentek po menopauzie. [4, 6, 83, 84].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia pacjentek przed oraz po menopauzie z hormonowrażliwym i HER2 negatywnym zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi zidentyfikowano i włączono do analizy 16 dokumentów wydanych przez 6 organizacji, zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii zaawansowanego raka piersi (Tabela 14). Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji poszczególnych towarzystw/organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu rak piersi przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 14. Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące zaawansowanego/przerzutowego raka piersi

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi	2013 (2014 i 2018)	[4, 83]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Konsensus dotyczący postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego raka piersi	2018	[85]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zaawansowanym raku piersi	2009 (2014 i 2017)	[86, 87]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ocena skuteczności fulwestrantu w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi	2011	[88]
	Ocena skuteczności ewerolimusu z eksemestanem, po uprzednim endokrynnym leczeniu zaawansowanego raka piersi	2016	[89]
	Ocena skuteczności rybocyklbu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu uprzednio nieleczzonego HER2-ujemnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego hormonowrażliwego raka piersi	2017	[90]
	Ocena skuteczności pa bocyklbu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu uprzednio nieleczzonego HER2-ujemnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego hormonowrażliwego raka piersi	2017	[91]
	Ocena skuteczności abemacyklbu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu uprzednio nieleczzonego HER2-ujemnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego hormonowrażliwego raka piersi	2019	[92]
	Ocena skuteczności abemacyklbu w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HER2-ujemnego zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi po hormonoterapii	2019	[93]
	Ocena skuteczności fulwestrantu w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi	2018	[94]
	Ocena skuteczności rybocyklbu w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HER2-ujemnego zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi	2019	[95]
	Ocena skuteczności pa bocyklbu w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HER2-ujemnego zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi po hormonoterapii	2018 – prace są w toku	[96]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
	Ocena skuteczności rybocyklubu w skojarzeniu z hormonoterapią oraz gosereliną w leczeniu HER2-ujemnego zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi u kobiet przed menopauzą	2018 – prace są w toku	[97]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia dotyczące terapii endokrynej dla pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+	2016	[98]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi	2019	[84]
Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi	2018	[99]

Tabela 15.
Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji poszczególnych towarzystw/organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu rak piersi [83–85, 99]

Nazwa organizacji	Poziom dowodów
PTOK	<ul style="list-style-type: none"> • I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań RCT lub metaanalizy badań RCT; • II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); • III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; • IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; • B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; • C – wskazania określone indywidualnie
ESMO	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 1 – poziom dowodów oparty na co najmniej 1 dużym RCT dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub na przeglądach systematycznych RCT nie wykazujących heterogeniczności; • kat. 2. – poziom dowodów oparty na małych lub dużych RCT z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub na przeglądach systematycznych tych badań RCT lub heterogenicznych RCT; • kat. 3 – poziom dowodów oparty na prospektywnych badaniach kohortowych; • kat. 4 – poziom dowodów oparty na retrospektywnych badaniach kohortowych lub badaniach kliniczno-kontrolnych; • kat. 5. – poziom dowodów oparty na badaniach bez grupy kontrolnej, opisach pojedynczych przypadków, opiniach ekspertów <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – mocne dowody skuteczności przy istotnej klinicznie korzyści, zdecydowanie zalecane; • B – silne lub umiarkowane dowody z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; • C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważające ryzyka lub wad (np. zdarzeń niepożądanych, kosztów), opcjonalnie zalecane; • D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub odnośnie do zdarzeń niepożądanych, ogólnie niezalecane; • E – mocne dowody przeciwko skuteczności lub odnośnie do zdarzeń niepożądanych, nigdy nie zalecane
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 1 – wysokiej jakości poziom dowodów, jednogłośnie konsensus w kwestii zasadności zastosowania interwencji; • kat. 2A – niższej jakości poziom dowodów, jednogłośnie konsensus w kwestii zasadności zastosowania interwencji; • kat. 2B – niższej jakości poziom dowodów, istnieje konsensus w kwestii zasadności zastosowania interwencji; • kat. 3 – jakiegokolwiek poziom dowodów, istnieje duża niezgodność, że interwencja jest właściwa

Nazwa organizacji	Poziom dowodów
AGO	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 1A – przegląd systematyczny homogenicznych badań RCT; • kat. 1B – badania RCT (z wąskim przedziałem ufności); • kat. 1C – „wszystko albo nic” • kat. 2A – przegląd systematyczny homogenicznych badań kohortowych; • kat. 2B – badania kohortowe (oraz RCT niskiej jakości); • kat. 2C – badanie wyników leczenia, badania środowiskowe; • kat. 3A – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych; • kat. 3B – badania kliniczno-kontrolne; • kat. 4 – seria przypadków (i badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne niskiej jakości); • kat. 5 – opinia ekspercka, opis przypadku lub badania podstawowe wyjaśniające fizjologię choroby <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – zalecenie oparte bezpośrednio na danych kat. 1; • B – zalecenie oparte bezpośrednio na danych kat. 2 lub ekstrapolacji danych kat. 1; • C – zalecenie oparte bezpośrednio na danych kat. 3 lub ekstrapolacji danych kat. 1 lub 2; • D – zalecenie oparte bezpośrednio na danych kat. 4 lub ekstrapolacji danych kat. 2 lub 3

RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*)

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentek po menopauzie

I linia leczenia

Według wszystkich odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, zalecaną terapią I linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego raka piersi u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z ekspresją HR+ i HER2- jest hormonoterapia (HTH), realizowana najczęściej za pomocą inhibitorów aromatazy [83–87, 98, 99]. Niektóre towarzystwa (ASCO, AGO) preferują w I linii leczenia niesteroidowe IA (ns-IA), tj. letrozol i anastrozol [98, 100]. Ponadto, wskazuje się także na możliwość zastosowania tamoksyfenu (selektywny modulator receptora estrogenowego) lub fulwestrantu (antagonista receptora estrogenowego) [83–85, 98, 99]. PTOK, ESMO, NICE, NCCN, AGO oraz ASCO za opcję terapeutyczną do rozważenia w I linii uznają ponadto leczenie złożone z inhibitora CDK 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem [83–85, 90, 91, 98, 99]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi (ESMO 2018, ASCO 2016, NCCN 2018, AGO 2017), pacjentki po menopauzie z rakiem piersi ER+/HER2-, które mają późny nawrót po zastosowanej HTH uzupełniającej, czyli te u których progresja choroby wystąpiła >12 miesięcy od zakończenia stosowania HTH uzupełniającej można traktować jako pacjentki w I linii leczenia systemowego HTH [84, 85, 98, 99]. Chemioterapia zalecana jest jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów miękkich, natomiast niezalecane jest łączenie HTH oraz CTH [83, 85, 98].

II i kolejne linie leczenia

W II linii leczenia wytyczne wskazują na stosowanie inhibitorów aromatazy, fulwestrantu lub tamoksyfenu, o ile nie były stosowane w ramach terapii I linii. W kolejnych liniach leczenia zaleca się ponowne zastosowanie wcześniejszych schematów [83, 84, 86, 87, 98, 99]. Ponadto wytyczne PTOK, NICE, NCCN oraz AGO wskazują na możliwość zastosowania eksemestanu w skojarzeniu z ewerolimusem [83, 84, 89].

Amerykańskie wytyczne NCCN jako jedyne zalecają terapię skojarzoną FLV z alpelisibem, ale jest to terapia dotycząca pacjentek z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, u których potwierdzono występowanie mutacji PIK3CA [84].

Terapia rybocyklibem

Pięć spośród zidentyfikowanych wytycznych (PTOK, ESMO, NICE, NCCN, AGO) przedstawiają zalecenia związane ze stosowaniem rybocyklibu. Fakt, że pozostałe wytyczne nie uwzględniają tego leku najprawdopodobniej wynika z faktu, iż wytyczne były przygotowywane przed rozpoczęciem procesu rejestracji tego leku. Wytyczne PTOK, NCCN, NICE oraz AGO zalecają stosowanie inhibitora CDK 4/6 (rybocyklibu) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy. Z kolei w wytycznych ESMO w zaleceniach dotyczących leczenia I linii wskazuje się na inhibitor CDK4/6 (a więc także na rybocyklib) w skojarzeniu z IA. Ponadto polskie wytyczne oraz wytyczne NICE wskazują na stosowanie inhibitora CDK4/6 w skojarzeniu z FLV w wysokiej dawce u pacjentek z progresją w trakcie leczenia lub <12 mies. od zakończenia leczenia IA [83–85, 90, 95, 99].

Terapia inhibitorami CDK 4/6

W żadnym dokumencie z wytycznymi praktyki klinicznej nie odnaleziono informacji o preferowanym inhibitorze CDK 4/6 stosowanym u pacjentek po menopauzie z hormonowrażliwym i HER2 negatywnym zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentek przed menopauzą

W leczeniu pacjentek z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2- przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym zaleca się stosowanie podobnych schematów leczenia jak u kobiet po menopauzie, przy czym warunkiem jest zapewnienie skutecznej ablacji lub supresji czynności jajników. W tym celu stosuje się kastrację chirurgiczną (usunięcie jajników) lub farmakologiczną (stosowanie analogu gonadoliberyny: goserelina, leuprorelina), która hamuje działanie mitogenne estrogenu oraz pozwala poszerzyć zakres hormonoterapii o leki stosowane u pacjentek po menopauzie [83].

I linia leczenia

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zalecają w terapii I linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego raka piersi HR+ HER2- u pacjentek przed menopauzą HTH w skojarzeniu z ablacją lub supresją czynności jajników. Zalecaną HTH stanowi tamoksyfen [83, 85–87, 98, 99, 101], a także inhibitory aromatazy (PTOK, ESMO, NCCN, AGO, ASCO) lub fulwestrant (PTOK, ESMO, AGO, ASCO) w skojarzeniu z ablacją lub supresją czynności jajników [83, 85, 98, 99, 101]. Ponadto polskie wytyczne wskazują na zastosowanie w I linii leczenia schematu złożonego z inhibitora CDK 4/6, letrozolu oraz gosereliny. Według ESMO, NICE, NCCN, AGO oraz ASCO opcję terapeutyczną do rozważenia w I linii stanowi leczenie złożone z inhibitora CDK 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem [83–85, 90, 91, 98, 99].

Podobnie jak w przypadku leczenia pacjentek po menopauzie, chemioterapia zalecana jest jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów miękkich, natomiast niezalecane jest łączenie HTH oraz CTH [83, 85, 98].

II i kolejne linie leczenia

W ramach II linii leczenia wytyczne zalecają stosowanie inhibitorów aromatazy, fulwestrantu lub tamoksyfenu, o ile nie były stosowane w ramach terapii I linii. Wytyczne PTOK, NCCN, AGO oraz ASCO zalecają stosowanie powyższego schematu leczenia również w połączeniu z ablacją lub supresją czynności jajników [83, 84, 98, 99]. W kolejnych liniach leczenia wytyczne wskazują się ponowne zastosowanie wcześniejszych schematów [83, 84, 86, 87, 98, 99]. Wytyczne PTOK, NICE, NCCN oraz AGO uznają także możliwość zastosowania eksemestanu w skojarzeniu z ewerolimusem [83, 84, 89].

Jedynie amerykańskie wytyczne NCCN przedstawiają w zaleceniach opcje terapii skojarzonej FLV z alpelisibem, ale co istotne jest to opcja leczenia dotycząca pacjentek z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, u których potwierdzono występowanie mutacji PIK3CA [84]

Terapia rybocyklibem

Polskie wytyczne wskazują na stosowanie inhibitora CDK 4/6 (czyli także rybocyklibu) w skojarzeniu z LTR oraz GOS w I linii leczenia oraz w skojarzeniu z FLV w wysokiej dawce oraz GOS w II linii leczenia. Wytyczne NICE zalecają stosowanie rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub z FLV. Amerykańskie wytyczne NCCN wskazują na stosowanie inhibitora CDK 4/6 (czyli również rybocyklibu) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy przy jednoczesnej ablacji lub supresji czynności jajników. Z kolei w wytycznych ESMO w zaleceniach dotyczących leczenia I linii wskazuje się na inhibitor CDK4/6 (czyli także rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy. Wytyczne AGO wśród rekomendowanych schematów leczenia wymieniają rybocyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub tamoksyfenem w połączeniu ze stosowaniem analogu LHRH [83–85, 95, 97, 99].

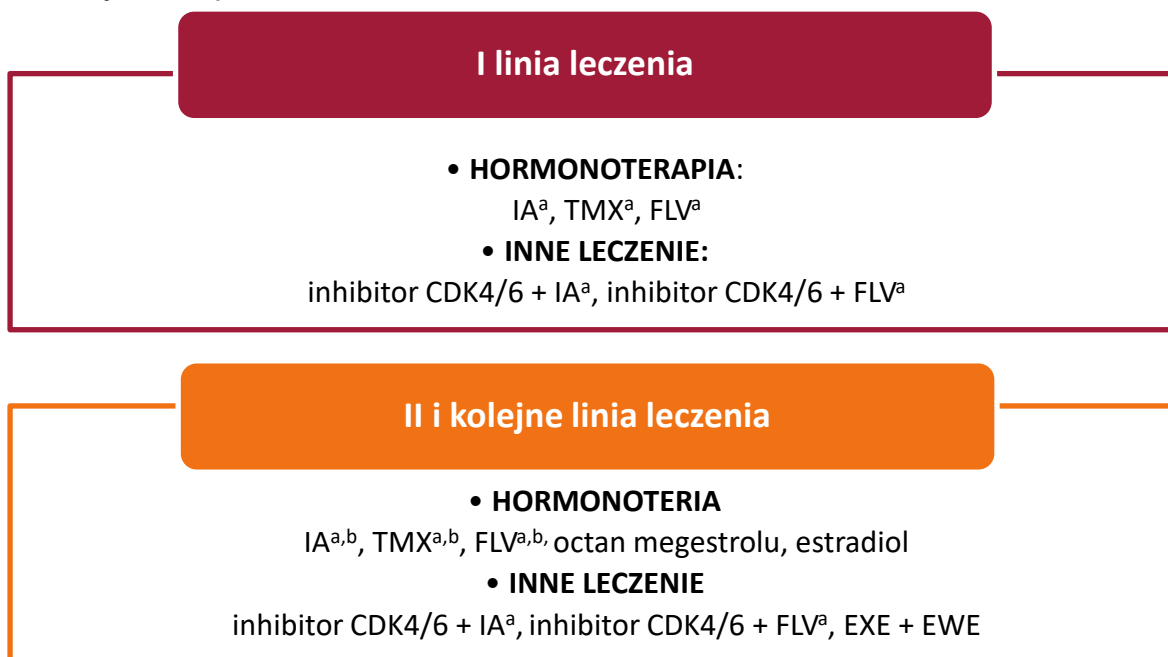
Terapia inhibitorami CDK 4/6

Podobnie jak w przypadku kobiet przed menopauzą wytyczne praktyki klinicznej nie przedstawiają preferencji co do stosowania konkretnego inhibitora CDK4/6.

Schematyczną ścieżkę leczenia pacjentek przed oraz po menopauzie z hormonowrażliwym (HR+), HER2 negatywnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi przedstawiono poniżej (Rysunek 3). Szczegółowe zapisy poszczególnych wytycznych dotyczące leczenia zaprezentowano poniżej (Tabela 16).

Rysunek 3.

Schemat leczenia pacjentek przed, około oraz po menopauzie z HR+ HER2-, zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi



IA obejmuje ns-IA (LTR, ANS) oraz s-IA (EXE).

a) U kobiet przed menopauzą w połączeniu z OA/OFS (LHRH).

b) O ile nie stosowane wcześniej.

ANS – anastrozol; EWE – ewerolimus; EXE – eksemestan; FLV – fulwestrant; IA – inhibitory aromatazy; LTR – letrozol; ns-IA – niesteroidowe inhibitory aromatazy; OA – ablacja jajników (ang. *ovarian ablation*); OFS – supresja czynności jajników (ang. *ovarian function suppression*); s-IA – steroidowe inhibitory aromatazy; TMX – tamoksyfen

Tabela 16.

Zalecenia postępowania terapeutycznego u pacjentek po oraz przed menopauzą z hormonowrażliwym i HER2 negatywnym, zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi

Linia leczenia	Hormonoterapia	Inne leczenie	Terapie niezalecane
PTOK 2013 (aktualizacja 2014 i 2019) [83]			
I linia leczenia	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • TMX (I, B) • FLV w wysokiej dawce (I, B) • IA (I, B) Pacjentki przed menopauzą ^a : <ul style="list-style-type: none"> • OFS (chirurgiczna kastracja lub analog LHRH: GOS, leuprorelina, tryptorelina; I,B) • OFS + TMX (I, B) • OFS + FLV w wysokiej dawce (I, B) • OFS + IA (I, B) 	Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> • CTH (w przypadku szybkiej progresji nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszzowych; III, B) Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK4/6 + LTR Pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK4/6 + LTR + GOS 	
II linia leczenia^b	Ogółem ^a : <ul style="list-style-type: none"> • FLV w wysokiej dawce (u pacjentek z progresją w trakcie leczenia TMX lub <12 mies. od zakończenia leczenia TMX; I, B) • IA (u pacjentek z progresją w trakcie leczenia TMX lub <12 mies. od zakończenia leczenia TMX; II, B) • TMX (u pacjentek z progresją w trakcie leczenia IA lub <12 mies. od zakończenia leczenia IA; III, C) • TMX (II, B)^c • FLV (II, B)^c • ns-IA: ANS, LTR lub s-IA: EXE^d (II, B)^c 	Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> • CTH (w przypadku szybkiej progresji nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszzowych; III, B) Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK4/6 + FLV w wysokiej dawce (u pacjentek z progresją w trakcie leczenia lub <12 mies. od zakończenia leczenia IA; I, B) • EXE + EWE (u pacjentek z progresją w trakcie leczenia lub <12 mies. od zakończenia leczenia IA; I, B) Pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK4/6 + FLV w wysokiej dawce+ GOS (u pacjentek z progresją w trakcie leczenia lub <12 mies. od zakończenia leczenia IA; I, B) • EXE + EWE + GOS (u pacjentek z progresją w trakcie leczenia lub <12 mies. od zakończenia leczenia IA; I, B) 	Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> • HTH + CTH (III, B)
III linia leczenia^b	Ogółem ^a : <ul style="list-style-type: none"> • ns-IA: ANS, LTR lub s-IA: EXE (II, B)^c • EXE (II, B)^c • FLV (II, B)^c • octan megestrolu (III, C) • octan medroksyprogesteronu (III, C) • estrogeny (III, C) 	Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> • CTH (w przypadku szybkiej progresji nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszzowych; III, B) 	

Linia leczenia	Hormonoterapia	Inne leczenie	Terapie niezalecane
ESMO 2018 [85]			
I linia leczenia	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • IA (kat. 1A) • TMX (kat. 1A) • FLV (kat. 1A) Pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> • OA/OFS + IA (kat. 1A) • OA/OFS + TMX (kat. 1A) • TMX (kat. 1A) • OA/OFS + FLV (kat. 1A) 	Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK4/6 + IA (kat. 1A) • TMX/FLV + EWE^d (kat. 2B) 	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • ns-IA + FLV (kat. 2B) Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> • HTH + CTH (kat. 1B)
II linia leczenia	Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> • octan megestrolu • estradiol • powtarzanie schematów z I linii leczenia 	Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK4/6 + IA (kat. 1A) • Inhibitor CDK4/6^e + FLV (kat. 1A) • Inhibitor CDK 4/6 + EWE (kat. 1B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK 4/6 + EWE po progresji choroby
NICE [86–93, 95–97, 102, 103]			
I linia leczenia	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • IA Pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> • OFS + TMX 	Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK4/6 (RBC, PALB, abemacyklib) + IA 	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • FLV jako alternatywa dla IA u pacjentek z progresją w trakcie/po leczeniu adjuwantowym lub u pacjentek z progresją w trakcie terapii anty-estrogenowej • FLV
II linia leczenia	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • IA (po wcześniejszym leczeniu TMX) Pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> • OFS (po wcześniejszym leczeniu TMX i progresji choroby) 	Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> • EWE + EXE (pacjentki z nawrotem lub progresją choroby po leczeniu ns-IA) • Inhibitor CDK4/6 (abemacykl b) + FLV (w przypadku gdy najlepszą alternatywą jest EWE + EXE), • Inhibitor CDK4/6 (rybocyklib) + FLV (w przypadku gdy najlepsza alternatywą jest EWE + EXE) 	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • FLV jako alternatywa dla IA u pacjentek z progresją w trakcie/po leczeniu adjuwantowym lub u pacjentek z progresją w trakcie terapii anty-estrogenowej

Linia leczenia	Hormonoterapia	Inne leczenie	Terapie niezalecane
NCCN 2019 [84]			
I linia leczenia	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • FLV (kat. 1) • ns-IA (ANS, LTR, kat. 2A) • s-IA (EXE, kat. 2A) • TMX lub toremifen (kat. 2A) Pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> • OA/OFS + FLV (kat. 1) • OA/OFS + ns-IA (ANS, LTR, kat. 2A) • OA/OFS + s-IA (EXE, kat. 2A) • OA/OFS + TMX lub toremifen (kat. 2A) • TMX lub toremifen (kat. 2A) 	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, abemacyklib) + FLV (kat. 1) • Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, abemacyklib) + IA (kat. 1) • EXE/FLV/TMX + EWE (kat. 2A) Pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> • OA/OFS + Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, abemacyklib) + FLV (kat. 1) • OA/OFS + Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, abemacyklib) + IA (kat. 1) • OA/OFS + EXE/FLV/TMX + EWE (kat. 2A) 	x
II linia leczenia	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • ns-IA (ANS, LTR, kat. 2A) • s-IA (EXE, kat. 2A) • TMX lub toremifen (kat. 2A) • FLV (kat. 2A) Pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> • OA/OFS + ns-IA (ANS, LTR, kat. 2A) • OA/OFS + s-IA (EXE, kat. 2A) • OA/OFS + TMX lub toremifen (kat. 2A) • OA/OFS + FLV (kat. 2A) 	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, abemacyklib) + FLV (kat. 2A) • Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, abemacyklib) + IA (kat. 2A) • EXE/FLV/TMX + EWE (kat. 2A) • FLV + alpelisib (w przypadku mutacji PIK3CA; kat. 1) Pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> • OA/OFS + Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, abemacyklib) + FLV (kat. 1) • OA/OFS + inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, abemacyklib) + IA (kat. 1) • OA/OFS + EXE/FLV/TMX + EWE (kat. 2A) • OA/OFS + FLV + alpelis b (w przypadku mutacji PIK3CA; kat. 1) 	Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK 4/6 po progresji po leczeniu inhibitorem CDK 4/6

Linia leczenia	Hormonoterapia	Inne leczenie	Terapie niezalecane
AGO 2018 [99]			
I linia leczenia	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • ns-IA (kat. 1A) • TMX (kat. 1A) • IA + FLV (kat. 1B) • FLV (kat. 1B) Pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> • Analog LHRH lub OFS + TMX (kat. 1A) • OFS (kat. 2B) • TMX (kat. 2B) • Analog LHRH + IA (kat. 2B) • Analog LHRH + FLV (kat. 1B) • IA (kat. 3) 	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, abemacyklib) + IA (kat. 1B) • Inhibitor CDK 4/6 (PALB, abemacyklib) + FLV (kat. 1B) • Abemacyklib (kat. 3) • TMX + EWE (kat. 2B) • IA (LTR) + EWE (kat. 2B) • FLV + EWE (kat. 2B) • FLV + ANS (kat. 1B) Pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> • Analog LHRH + FLV + PALB (kat. 2B) • Analog LHRH + IA + PALB (kat. 5) • Analog LHRH + IA/TMX + RBC (kat. 1B) • Analog LHRH + FLV + abemacyklib (kat. 2b) 	x
II linia leczenia	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • powtarzanie schematów z I linii leczenia Pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> • Analog LHRH + IA (kat. 2B) 	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • EXE + EWE (kat. 1B) 	x
ASCO 2016 [98]			
I linia leczenia	Brak wcześniejszego leczenia adjuwantowego <p>Pacjentki po menopauzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA (preferowane ns-IA: LTR, ANS) • IA + FLV <p>Pacjentki przed menopauzą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OFS + IA (preferowane ns-IA: LTR, ANS) • OFS + IA + FLV • OFS + TMX 	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • CTH (w przypadku szybkiej progresji nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszsowych, umiarkowana rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi) • PALB + IA Pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> • OFS + PALB + IA 	Ogółem: <ul style="list-style-type: none"> • HTH + CTH (silna rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi);

Linia leczenia	Hormonoterapia	Inne leczenie	Terapie niezalecane		
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe TMX	<p>Pacjentki po menopauzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ns-IA (LTR, ANS; nawrót ≤12 mies., nawrót >12 mies.) • FLV (nawrót ≤12 mies.) • IA + FLV (nawrót >12 mies.) • TMX (nawrót >12 mies.) <p>Pacjentki przed menopauzą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OFS + ns-IA (LTR, ANS; nawrót ≤12 mies., nawrót >12 mies.) • OFS + FLV (nawrót ≤12 mies.) • OFS + IA + FLV (nawrót >12 mies.) • OFS + TMX (nawrót >12 mies.) 	<p>Pacjentki po menopauzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PALB + IA (nawrót ≤12 mies., nawrót >12 mies.) <p>Pacjentki przed menopauzą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OFS + PALB + IA (nawrót ≤12 mies., nawrót >12 mies.) 			
	Wcześniejsze leczenie adjuwantowe IA	<p>Pacjentki po menopauzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s-IA (EXE; nawrót ≤12 mies.) • TMX (nawrót ≤12 mies., nawrót >12 mies.) • ns-IA (LTR, ANS; nawrót >12 mies.) • FLV (nawrót >12 mies.) <p>Pacjentki przed menopauzą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OFS + s-IA (EXE; nawrót ≤12 mies.) • OFS + TMX (nawrót ≤12 mies., nawrót >12 mies.) • OFS + ns-IA (LTR, ANS; nawrót >12 mies.) • OFS + FLV (nawrót >12 mies.) 	<p>Pacjentki po menopauzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLV ± PALB (nawrót ≤12 mies.) • IA + PALB (nawrót >12 mies.) • IA + EWE (nawrót ≤12 mies.) <p>Pacjentki przed menopauzą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OFS + FLV ± PALB (nawrót ≤12 mies.) • OFS + IA + PALB (nawrót >12 mies.) • OFS + IA + EWE (nawrót ≤12 mies.) 		
II linia leczenia	Brak wcześniejszego leczenia adjuwantowego	<p>Pacjentki po menopauzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s-IA (EXE) • TMX <p>Pacjentki przed menopauzą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OFS + s-IA (EXE) • OFS + TMX 	<p>Pacjentki po menopauzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLV ± PALB • IA + EWE <p>Pacjentki przed menopauzą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OFS + FLV ± PALB • OFS + IA + EWE 		
	Wcześniejsze leczenie adjuwantowe TMX	<p>Pacjentki po menopauzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s-IA (EXE) • TMX (nawrót >12 mies.) <p>Pacjentki przed menopauzą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OFS + s-IA (EXE) • OFS + TMX (nawrót >12 mies.) 	<p>Pacjentki po menopauzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLV ± PALB • IA + EWE <p>Pacjentki przed menopauzą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OFS + FLV ± PALB • OFS + IA + EWE 		

Linia leczenia	Hormonoterapia	Inne leczenie	Terapie niezalecane
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe IA	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • s-IA (EXE) • TMX Pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> • OFS + s-IA (EXE) • OFS + TMX 	Pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> • FLV ± PALB • IA + EWE Pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> • OFS + FLV ± PALB • OFS + IA + EWE 	
III linia leczenia	Ogółem <ul style="list-style-type: none"> • estradiol • octan megestrolu • fluoxymesterone • powtarzanie schematów z poprzednich linii leczenia 	x	

ANS – anastrozol; EWE – ewerolimus; EXE – eksemestan; FLV – fulwestrant; IA – inhibitory aromatazy; LTR – letrozol, ns-IA – niesteroidowe inhibitory aromatazy; OA – ablacja jajników (ang. *ovarian ablation*); OFS – supresja czynności jajników (ang. *ovarian function suppression*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PALB – palbocyklib; s-IA – steroidowe inhibitory aromatazy; RBC – rybocyklib, TMX – tamoksyfen,

a) Zaleca się stosowanie podobnej HTH u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, przy czym u chorych po menopauzie konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (II, B).

b) HTH zalecana wyłącznie u chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź lub długotrwałą stabilizację pod wpływem I linii leczenia.

c) O ile nie stosowane wcześniej.

d) U pacjentek z opornością na ns-IA (LTR, ANS) – nawrót choroby w trakcie lub w <12 mies. od zakończenia uzupełniającego leczenia oraz progresja choroby w czasie do jednego miesiąca po zakończeniu paliatywnego leczenia.

e) Odpowiednie zapobieganie i leczenie zdarzeń niepożądanych oraz ścisła obserwacja są zalecane w trakcie stosowania EWE, w szczególności u starszych osób ze względu na zwiększone ryzyko zgonów spowodowanych działaniem toksycznym leku w badaniu BOLERO-2.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Leki stosowane w terapii raka piersi są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach:

- programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi”(ICD-10 C50),
- programu lekowego B9.a „Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50),
- wykazu otwartego (załącznik A obwieszczenia refundacyjnego),
- katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego [104].

Program lekowy B.9. „Leczenie raka piersi” (ICD-10 C50)

Program lekowy obejmuje:

- leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi trastuzumabem (nowotwór HER2+)
- leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem lub lapatynibem w skojarzeniu z kapecatyną (nowotwór HER2+),
- leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (nowotwór HER2+),
- **leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestranem (nowotwór HR+,HER2-) [104].**

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z Programu lekowego B.9 dotyczące leczenia zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestranem przedstawia Tabela 17.

Tabela 17.

Kryteria włączenia i wykluczenia z Programu lekowego B.9 (w części: „leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklbem lub rybocyklbem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklbem w skojarzeniu z fulwestrantem”) [104]

Kryteria	Leczenie rybocyklbem	Leczenie palbocyklbem
<p>Kryteria włączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj. <ul style="list-style-type: none"> a) rak piersi uogólniony lub b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania; kobiety po menopauzie (wiek ≥ 55 lat i co najmniej rok od ostatniej miesiączki lub wiek < 55 lat i stężenie estradiolu < 20 pg/ml lub stan po obustronnym usunięciu jajników); udokumentowana obecność receptorów estrogenowych (ER+) i/lub progesteronowych (PR+); udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik ≤ 0 lub $1+/$ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik $-/-$ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); brak wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi; stan sprawności 0–1 wg WHO; powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni rybocyklbem w ramach innego finansowania terapii pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego 		<ol style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 roku życia; rozpoznanie zaawansowanego raka piersi potwierdzone histologicznie (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub obecność przerzutów odległych); udokumentowana ekspresja receptora estrogenowego oraz brak nadekspresji receptora HER2 (wynik ≤ 0 lub $1+/$ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg. kryteriów RECIST 1.1; w przypadku skojarzenia palbocyklbu z inhibitorami aromatazy brak wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi (wg. definicji powyżej) w tym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia lub systemowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu choroby zaawansowanej; w przypadku skojarzenia palbocyklbu z fulwestrantem progresja raka piersi: <ol style="list-style-type: none"> w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej lub w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu <p>Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie 1 linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi;</p> <ol style="list-style-type: none"> Stan: <ul style="list-style-type: none"> pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z opcji): <ul style="list-style-type: none"> - stan po obustronnym usunięciu jajników - brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn) - brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH (u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią konieczna jest ocena stężeń estradiolu, FSH i LH nie rzadziej niż co 3 m-ce w trakcie trwania programu) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego. W takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). Stan sprawności 0-2 wg WHO; Prawidłowe wskaźniki czynności szpiku (granulocyty $> 1,500/mm^3$ ($1,5 \times 10^9/L$); płytki $\geq 100\,000/mm^3$ ($100 \times 10^9/L$); Brak znaczącego upośledzenia czynności nerek i wątroby: kreatynina $\leq 1,5 \times GGN$ lub GFR ≥ 30 mL/min; bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times GGN$ ($\leq 3,0 \times GGN$ w przypadku potwierdzonego zespołu Gilberta; AST i ALT $\leq 3 \times GGN$ \leq <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni palbocyklbem w ramach innego finansowania terapii pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>

Kryteria	Leczenie rybocyklibem	Leczenie palbocyklibem
Kryteria wykluczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przeciwwskazania do stosowania rybocyklibu wynikające z nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze zawarte w leku; 2. Obecność przerzutów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego za wyjątkiem pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria: 3. a) od zakończenia leczenia miejscowego (radioterapia lub chirurgia) minęło więcej niż 4 tygodnie oraz 4. b) stabilizacja przerzutów do OUN (rozumiana, jako stabilny klinicznie stan na dobowej dawce maksymalnie 10 mg prednizonu lub równoważnego gl kortykosteroidu przez co najmniej 2 tygodnie); 5. Dysfunkcja mięśnia sercowego (NYHA 3 i 4) lub ciężka choroba serca, która w ocenie lekarza uniemożliwia włączenie leczenia; 6. Choroba przewodu pokarmowego upośledzająca wchłanianie leków; 7. Stan sprawności 2-4 wg WHO; 8. Ciąża i kamienie piersią; 9. Obecność zapalnego raka piersi; 10. Wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem inhibitorów CDK4/6 (nie dotyczy punktu 8 z kryteriów kwalifikacji). 11. Przebyte leczenie (neo)adjuwantowe z wykorzystaniem niesteroidowych inhibitorów aromatazy, jeżeli okres od zakończenia terapii do nawrotu raka piersi był krótszy niż 12 miesięcy. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia lub nasilonych dolegliwości, które nie mogą być kontrolowane innymi metodami (np. paliatywną radioterapią) i z ponad 50% zajęciem wątroby; 2. Obecność objawowych przerzutów do centralnego układu nerwowego (w tym opon mózgowo-rdzeniowych) (dopuszczalne jest włączanie chorych po leczeniu miejscowym przerzutów do mózgu - leczenie chirurgiczne, radioterapia), bez klinicznych cech progresji i niewymagających leczenia przeciwozrękowego (dopuszczalne jest stosowanie stabilnych dawek leków przeciwpadaczkowych – o ile nie znajdują się one na liście leków, których nie należy stosować łącznie z palbocyklibem) 3. Wznowa/progresja w trakcie przedoperacyjnego lub uzupełniającego leczenia hormonalnego z użyciem inhibitora aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia w przypadku skojarzenia palbocykl bu z inhibitorami aromatazy; 4. Wcześniejsze leczenie inhibitorem CDK4/6 (nie dotyczy punktu 11 z kryterium kwalifikacji); 5. Wcześniejsze leczenie fulwestrantem w przypadku skojarzenia palbocykl bu z fulwestrantem; 6. Konieczność stosowania leków wymienionych w ChPL, których nie należy stosować łącznie z palbocyklibem 7. Współwystępowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym,; 8. Nadwrażliwość na zastosowany inhibitor aromatazy, fulwestrant, pa bocyklib lub jakiegokolwiek inny składnik leków

Programu lekowy B9.a „Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50),

Program lekowy B9.a „Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD 10 C50)” dotyczy leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią u osób z nadekspresją lub amplifikacją genu HER2 (HER2+). Jednym z kryterium kwalifikacji do programu jest nowotwór pierwotnie operacyjny lub ujemny stan receptorów HR (HR-) [104].

Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) w ramach wykazu otwartego (załącznik A do obwieszczenia)

Poniżej zaprezentowano wykaz leków aktualnie refundowanych w Polsce ujętych w katalogu otwartym we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku (Tabela 18) [104].

Tabela 18.
Leki ujęte w wykazie otwartym (załącznik A do obwieszczenia) we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) [104]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak piersi	Kat dost.	OD	Kwota dopłaty pacjentki [zł]
Anastrozol	Anastrozol Bluefish ^a	Rp.	Bezpłatny do limitu	0,00
	Anastrozol Teva ^a			0,00/5,18*
	Apo-Nastrol ^a			6,71
	Arimidex ^a			29,70
	Atrozol ^a			5,75
	Egistrozol ^a			10,06
Eksemestan	Etadron ^b	Rp.	Bezpłatny do limitu	20,18
	Glandex ^b			18,27
	Symex ^b			18,27
Goserelina	Reseligo ^c	Rp.	Ryczałt	3,20
	Xanderla ^c			8,19
	Zoladex ^c			88,25
Letrozol	Aromek ^a	Rp.	Bezpłatny do limitu	0,00
	Clarzole ^a			5,67
	Etruzil ^a			6,58
	Lametta ^a			3,97
	Letrozole Bluefish ^d			0,00
	Letrozole Apotex ^a			7,48

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak piersi	Kat dost.	OD	Kwota dopłaty pacjentki [zł]
	Lortanda ^e			5,10
	Symletrol ^e			2,15
Octan medroksyprogesteronu	Depo-Provera ^c	Rp.	Ryczałt	3,20
	Cachexan ^d	Rp.	Ryczałt	6,40
Octan megestrolu	Megace ^d	Rp.	Ryczałt	6,40
	Megastril ^d	Rp.	Ryczałt	6,40
	Megalia ^d	Rp.	Ryczałt	6,40
	Tamoxifen Sandoz ^f			0,00
Tamoksyfen	Nolvadex D ^f	Rp.	Bezpłatny do limitu	4,94
	Tamoxifen EGIS ^f			0,00

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 roku.

OD – odpłatność; *Różne kwoty dopłaty dla preparatów różniących się kodem EAN.

a) Refundacja we wskazaniu: Nowotwory złośliwe – rak piersi w I rzucie hormonoterapii; wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii.

b) Refundacja we wskazaniu: Nowotwory złośliwe; rak piersi w II rzucie hormonoterapii.

c) Refundacja we wskazaniu: Nowotwory złośliwe – rak piersi i rak trzonu macicy.

d) Refundacja we wskazaniu: Nowotwory złośliwe – rak piersi w II rzucie hormonoterapii.

e) Refundacja we wskazaniu: Nowotwory złośliwe; rak piersi w II rzucie hormonoterapii; wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii.

f) Refundacja we wskazaniu: Nowotwory złośliwe.

Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia)

Wykaz leków aktualnie refundowanych w Polsce ujętych w katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50)) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku zaprezentowano poniżej (Tabela 19) [104].

Tabela 19.

Leki ujęte w katalogu chemioterapia (załącznik C do obwieszczenia) we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) [104]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak piersi	Kat dost.	OD
Cisplatyna	Cisplatinum Accord	Rp.	B
	Cisplatin-Ebewe	Rpz.	B
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu))	Lz	B
	Endoxan (tabletki)	Rp.	B
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe	Rp.	B
	Docetaxel Accord	Rpz.	B
Dokсорubicyna	Doxorubicinum Accord, Adriblastina PFS	Lz.	B
Dokсорubicyna liposomalna	Myocet	Rpz.	B
Liposomalna dokсорubicyna pegylowana	Caelyx	Rpz.	B

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak piersi	Kat dost.	OD
Epirubicyna	Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS, Epirubicin-Ebewe	Lz.	B
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Rp.	B
	Etopozyd Accord	Lz.	B
Fluorouracyl	Fluorouracil Accord, Fluorouracil 5000 medac, Fluorouracil 1000 medac, Fluorouracil 500 medac, 5 Fluorouracil-Ebewe	Rp.	B
Fulwestrant	Faslodex	Rp.	B
Gemcytabina	Gemsol, Gemcitabinum Accord	Lz.	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz.	B
Kapecytabina	Capecitabine Glenmark, Capecitabine Accord, Ecansya, Xeloda	Rpz.	B
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz.	B
	Carboplatin-Ebewe	Rp.	B
Metotreksat	Metotrexat-Ebewe (100 mg)	Lz.	
	Metotrexat-Ebewe (10 mg)	Rp.	B
	Metotreksat Accord	Rpz.	
Mitomycyna	Mitomycin Accord, Mitomycin C Kyowa	Rp.	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp.	B
	Paclitaxelum Accord	Lz.	B
Tamoksyfen	Nolvadex D, Tamoxifen EGIS	Rp.	B
Winkrystyna	Vincristine-Teva	Rp.	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen	Rp.	B

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku.

Lz – stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; OD – odpłatność; B – bezpłatne dla pacjen ki; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz - wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Podsumowanie

Kobiety po menopauzie z HR+, HER2- rakiem piersi mają w Polsce możliwość refundacji leczenia w ramach:

- programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi”(ICD-10 C50): leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem,
- katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia): anastrozol, eksemestan, letrozol, octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu, tamoksyfen,
- katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia): cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna (w tym liposomalna i liposomalna pegylowana), epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, kapecytabina, karboplatyna, metotreksat, mitomycyna, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina [104].

Kobiety przed menopauzą z HR+, HER2- rakiem piersi mają w Polsce dostęp do refundacji leczenia jak ww. oraz do gosereliny [104]. Do stycznia 2019 roku refundację we wskazaniu rak piersi posiadała także leuprorelina, jednak od stycznia 2019 roku nie jest już refundowana w omawianym wskazaniu [104].

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania następujących leków:

- rybocyklib,
- palbocyklib,
- abemacyklib,
- anastrozol,
- letrozol,
- eksemestan,
- fulwestrant,
- tamoksyfen,

stosowanych w terapii zaawansowanego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) raka piersi. W tym celu przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą (NICE, SMC, IQWiG, CADTH, PBAC oraz HAS). Podsumowanie wniosków z rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 20, Tabela 21), natomiast szczegółowe ich opisy w Aneksie (Aneks B).

Rybocyklib

AOTMiT negatywnie odniosła się do finansowania rybocyklibu w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10: C50)” w I linii leczenia kobiet po menopauzie z HR+, HER2- rakiem piersi. Stanowisko uzasadniono brakiem wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną. Agencje NICE, SMC, CADTH, PBAC i HAS wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w terapii I linii. Rekomendacje NICE, CADTH oraz PBAC są warunkowane finansowo [90, 105–108].

Brytyjska NICE pozytywnie oceniła skojarzenie rybocyklibu z fulwestranem w terapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, którzy stosowali wcześniej hormonoterapię i dla których najlepszą terapią alternatywną jest skojarzenie eksemestanu i ewerolimusu. Status menopauzalny populacji docelowej nie został sprecyzowany [95]. Przychylnie do finansowania rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestranem u pacjentek uprzednio leczonych odniosła się również agencja HAS [109, 110].

Niemiecka agencja IQWiG wydała negatywną opinię dotyczącą stosowania rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestranem w terapii I linii u kobiet po menopauzie (agencja wskazała na

brak dodatkowych korzyści z tego typu leczenia) [111]. Brak wykazania dodatkowych korzyści z leczenia był także przedstawiony w dokumencie IQWiG dotyczącym stosowania rybocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w terapii I/II linii u kobiet po menopauzie [112].

Ponadto NICE jest w trakcie oceny rybocyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią oraz gosereliną w terapii I linii pacjentek przed menopauzą z zaawansowanym rakiem piersi HR+, HER2-. Jak wynika z informacji dostępnych na stronie NICE proces oceny został zawieszony [97].

Rybocyklib w terapii kobiet z HR+, HER2- rakiem piersi w skojarzeniu z fulwestranem, jako leczenie w terapii pacjentek uprzednio leczonych HTH jest przedmiotem oceny SMC i CADTH [113, 114].

Palbocyklib

Agencje CADTH, PBAC, SMC i HAS pozytywnie odniosły się do finansowania palbocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w terapii I linii pacjentek po menopauzie z HR+, HER2- rakiem piersi. Agencja CADTH pozytywnie odniosła się do finansowania palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z rakiem piersi (HR+, HER2-), które uprzednio nie stosowały leczenia systemowego w stadium zaawansowanej choroby. Francuska HAS wydała pozytywną rekomendację dla pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi (HR+, HER2-) odnośnie do stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z IA (bez wskazania konkretnego preparatu) w I linii leczenia lub w skojarzeniu z fulwestranem u pacjentek, które były uprzednio leczone hormonalnie. PBAC wydała pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem lub anastrozolem w I linii leczenia u pacjentek po menopauzie [115–117].

Ponadto CADTH, HAS i SMC wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ze środków publicznych palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem u pacjentek z progresją po uprzednio stosowanej HTH. Rekomendacja dotyczy zarówno pacjentek po menopauzie, jak i przed menopauzą, z zastrzeżeniem, że pacjentki przed menopauzą jednocześnie muszą otrzymywać agonistę LHRH [117–119].

W pozostałych rekomendacjach nie określono statusu menopauzalnego pacjentek. Polska agencja wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w ramach programu „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Swoją decyzję uzasadniła brakiem efektywności kosztowej. Niemiecka agencja IQWiG wskazała na wykazanie niższej skuteczności palbocyklibu skojarzonego z inhibitorem aromatazy w porównaniu z samym inhibitorem aromatazy w I linii leczenia kobiet po menopauzie. Ponadto w ocenie IQWiG również skojarzenie palbocyklibu z fulwestranem u kobiet po menopauzie, które były uprzednio leczone nie przynosi dodatkowej korzyści z leczenia [120, 121].

Pozytywne rekomendacje odnośnie do terapii palbocyklibem w skojarzeniu z IA w I linii wydały natomiast NICE oraz SMC.

Agencja NICE jest w trakcie oceny terapii palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestranem w populacji uprzednio leczonej HTH (oczekiwane daty publikacji: NICE 18 grudnia 2019 roku) [91, 96, 120, 122]. [122]

Abemacyklib

Agencje NICE, SMC i CADTH wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania abemacyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestranem w terapii I lub II linii pacjentek z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-. Francuska HAS również pozytywnie odniosła się do finansowania tego typu terapii (I i II linii), ale tylko w przypadku kobiet po menopauzie [93, 123–128].

W ocenie IQWiG skojarzenie abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem u kobiet po menopauzie, które były uprzednio leczone nie przynosi dodatkowej korzyści z leczenia [128]

Agencje AOTMiT i PBAC są w trakcie oceny abemacyklibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantu w terapii pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HR+, HER2 [129–131].

Anastrozol

Agencje AOTMiT, NICE oraz PBAC wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania anastrozolu u pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi (HR+). Rekomendacja AOTMiT dotyczyła I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem, natomiast rekomendacja NICE odnosiła się do pacjentek uprzednio nieleczonych HTH oraz chorych leczonych za pomocą tamoksyfenu. Rekomendacja PBAC dotyczyła pacjentek po menopauzie z rakiem piersi HR+ [86, 132, 133].

Niemiecka agencja IQWiG wskazała na dodatkową korzyść z leczenia anastrozolem I linii u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+, HER2- [134].

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących anastrozolu wydanych przez pozostałe agencje HTA oraz rekomendacji odnoszących się do populacji pacjentek przed menopauzą.

Letrozol

Jedynie brytyjska NICE wydała rekomendację dotyczącą stosowania letrozolu. W rekomendacji tej pozytywnie zaopiniowano finansowanie letrozolu u pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi (HR+), uprzednio nieleczonych hormonoterapią lub leczonych uprzednio za pomocą tamoksyfenu [86].

Niemiecka agencja IQWiG wskazała na dodatkową korzyść z leczenia letrozolem I linii u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+, HER2- [134].

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących letrozolu wydanych przez pozostałe agencje HTA oraz rekomendacji odnoszących się do populacji pacjentek przed menopauzą.

Eksemestan

Agencje AOTMiT oraz PBAC wydały pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania eksemestanu w leczeniu zaawansowanego raka piersi (HR+) u kobiet po menopauzie, u których choroba ulega progresji po HTH (z grupy antyestrogenów) [133, 135]. Pozostałe agencje również pozytywnie odniosły się do finansowania eksemestanu, ale w skojarzeniu z ewerolimusem w leczeniu pacjentek w okresie pomenopauzalnym z rakiem piersi (HR+, HER2-) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z zastosowaniem niesteroidowych IA [89, 136–139]. AOTMiT nie rekomenduje natomiast finansowania terapii skojarzonej ewerolimus + eksemestan u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowymi IA w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD 10 C50)”. Stanowisko uzasadniono brakiem wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną [140]. Niemiecka agencja IQWiG wskazała na dodatkową korzyść z leczenia eksemestaniem w I linii pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HR+, HER2- [134].

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do populacji pacjentek przed menopauzą.

Fulwestrant

Fulwestrant otrzymał pozytywne rekomendacje od agencji SMC i HAS odnośnie finansowania terapii u pacjentek po menopauzie z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (HR+), u których wystąpił nawrót po hormonoterapii prowadzonej w ramach terapii adjuwantowej, lub u których doszło do progresji po wcześniejszej hormonoterapii (II linia leczenia systemowego) [141, 142]. Pozytywną rekomendację dla fulwestrantu w terapii I linii pacjentek po menopauzie z zaawansowanym lokalnie lub przerzutowym rakiem piersi (HR+, HER2-), bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych wydała natomiast CADTH [143]. NICE wydała negatywną opinię odnośnie stosowanie fulwestrantu w I linii oraz II linii terapii lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR+ [88, 102]. Negatywną rekomendację dotyczącą stosowania fulwestrantu w terapii I linii wydała także SMC, jednak decyzja ta była spowodowana niedostarczeniem przez wnioskodawcę wymaganych dokumentów do SMC [144].

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do populacji pacjentek przed menopauzą.

Tamoksyfen

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania tamoksyfenu w populacji pacjentek w okresie pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (HR+, HER2-).

Jedynie brytyjska NICE wydała rekomendację dotyczącą stosowania tamoksyfenu w populacji pacjentek przed menopauzą oraz w okresie okołomenopauzalnym. W rekomendacji tej pozytywnie zaopiniowano finansowanie tamoksyfenu w skojarzeniu z supresją czynności jajników u pacjentek uprzednio nieleczonych za pomocą tamoksyfenu [86].

Tabela 20.

Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w leczeniu pacjentek po menopauzie z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-

Substancja czynna	AOTMIT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS	IQWiG
Rybocyklib	NR (I linia) ^a [105]	PR ^w (I linia) ^b [90]	PR (I linia) ^b [106]	PR ^w (I linia) ^b [107]	PR ^w (I linia) ^b [108]	PR (I linia) ^b [145]	NR (I linia) ^b [111]
		PR ^w (II linia) ^c [95]	W toku (I/II linia) ^c [113]	W toku (I/II linia) ^c [114]		PR (I/II linia) ^b [109]	NR (I/II linia) ^c [112]
						PR (I/II linia) ^c [110]	
Palbocyklib	NR (I linia) ^e [120]	PR ^w (I linia) ^b [91]	PR (I linia) ^b [119]	PR ^w (I linia) ^b [115]	PR (I linia) ^b [116]	PR (I linia) ^f / II linia ^g [117]	NR I/(II linia) ^d [121]
		W toku ^c [96]	PR (I/II linia) ^d [119]	PR ^w (II linia) ^g [118]			
Abemacyklib	W toku ^b [129]	PR ^w (I linia) ^b [123]	PR ^w (I/II linia) ^b [124]	PR ^w (I linia) ^b [125]	W toku ^a [131]	PR (I/II linia) ^d [126]	NR (I/II linia) ^b [128]
	W toku ^c [130]	PR ^w (II linia) ^c [93]	PR ^w (I/II) ^c [127]	PR ^w (II linia) ^c [125]			
Anastrozol	PR (I linia) [132]	PR ^h [86]	x	x	PR [133]	x	PR (I linia) [134]
Letrozol	x	PR ^h [86]	x	x	x	x	PR (I linia) [134]
Eksemestan	PR (II linia) ⁱ [135]	PR ^w (II linia) ^j [89]	PR ^w (II linia) ^k [136]	PR ^w (II linia) ^k [137]	PR ^w (I linia) ^j [133] / (II linia) ^j [138]	PR (II linia) ^j [139]	PR (II linia) [134]
	NR ⁱ [140]						
Fulwestrant	x	NR (II linia) [88]	PR ^w (II linia) [141]	PR (I linia) [143]	x	PR (II linia) [142, 146]	x
		NR (I linia) [102]	NR (I linia) [144]				x
Tamoksyfen	x	x	x	x	x	x	x

NR – negatywna rekomendacja, PR – pozytywna rekomendacja; W – warunek finansowy; x – brak rekomendacji

a) W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10: C50).

b) W skojarzeniu z IA.

c) W skojarzeniu z FLV.

d) W skojarzeniu z IA lub FLV w terapii pacjentek uprzednio nieleczonych lub leczonych HTH.

e) W ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10: C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z LTR.

f) W skojarzeniu z IA w terapii pacjentek uprzednio nieleczonych.

g) W skojarzeniu z FLV w terapii pacjentek uprzednio leczonych HTH.

h) Pacjentki uprzednio nielezione HTH lub leczonego za pomocą TMX.

i) Stanowisko Rady Konsultacyjnej.

Tabela 21.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w leczeniu pacjentek przed menopauzą z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-

Substancja czynna	AOTMIT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS	IQWiG
Rybocyklib	x	W toku (I/II linia) ^a [103]	W toku (I/II linia) ^{c,g} [147]	x	x	x	x
		W toku (I linia) ^b [97]					
Palbocyklib	NR (I linia) ^d [120]	PR ^w (I linia) ^e [91]	PR (I linia) ^e [119]	PR ^w (II linia) ^{a,g} [118]	x	x	x
		W toku ^a [96]	W toku (II linia) ^a [122]				
Abemacyklid	x	x	x	x	x	NR (I/II linia) [126]	NR I linia) ^a [121]
Anastrozol	x	x	x	x	x	x	
Letrozol	x	x	x	x	x	x	
Eksemestan	x	x	x	x	x	x	
Fulwestrant	x	x	x	x	x	x	
Tamoksyfen	x	PR ^f [86]	x	x	x	x	

NR – negatywna rekomendacja, PR – pozytywna rekomendacja; W – warunek finansowy; x – brak rekomendacji

a) W skojarzeniu z FLV w terapii pacjentek uprzednio leczonych HTH.

b) W skojarzeniu z HTH + GOS w terapii uprzednio nieleczonych pacjentek.

c) W skojarzeniu z IA lub FLV w terapii pacjentek uprzednio nieleczonych lub leczonych HTH.

d) W ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10: C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z LTR.

e) W skojarzeniu z IA.

f) W połączeniu z supresją czynności jajników w terapii pacjentek nieleczonych uprzednio TMX.

g) W połączeniu z agonistą LHRH.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

6. Wstępna analiza kliniczna

6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa steroidowych i niesteroidowych IA (tj. anastrozolu i letrozolu z eksemestanem), TMX oraz FLV stosowanych w hormonoterapii zaawansowanego, hormonowrażliwego (HR+) raka piersi.

W ramach przeszukania systematycznego zidentyfikowano badanie kliniczne MONALEESA-7, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii RBC + IA/TMX + GOS w porównaniu z terapią IA/TMX + GOS u pacjentek w okresie przed- lub okołomenopauzalnym z zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-. W badaniu MONALEESA-7 jako IA pacjentki otrzymywały ANS lub LTR, nie stosowano natomiast EXE, w związku z czym poszukiwano danych dotyczących porównania ANS, LTR i EXE [149].

6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

Odnaleziono przegląd systematyczny Riemsma 2010, porównujący poszczególne inhibitory aromatazy (LTR, ANS, EXE) oraz TMX [150].

Przegląd systematyczny Riemsma 2010 był ukierunkowany na porównanie 3 leków z grupy IA (tj. LTR, ANS i EXE) stosowanych w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z HR+, niezależnie od statusu HER2, do którego zakwalifikowano 4 badania RCT (Tabela 25) umożliwiające dokonanie porównania IA:

- bezpośredniego z TMX: TMX vs IA (LTR, ANS, EXE),
- pośredniego (metaanaliza sieciowa): poszczególnych (IA) pomiędzy sobą (Rysunek 4) [150].

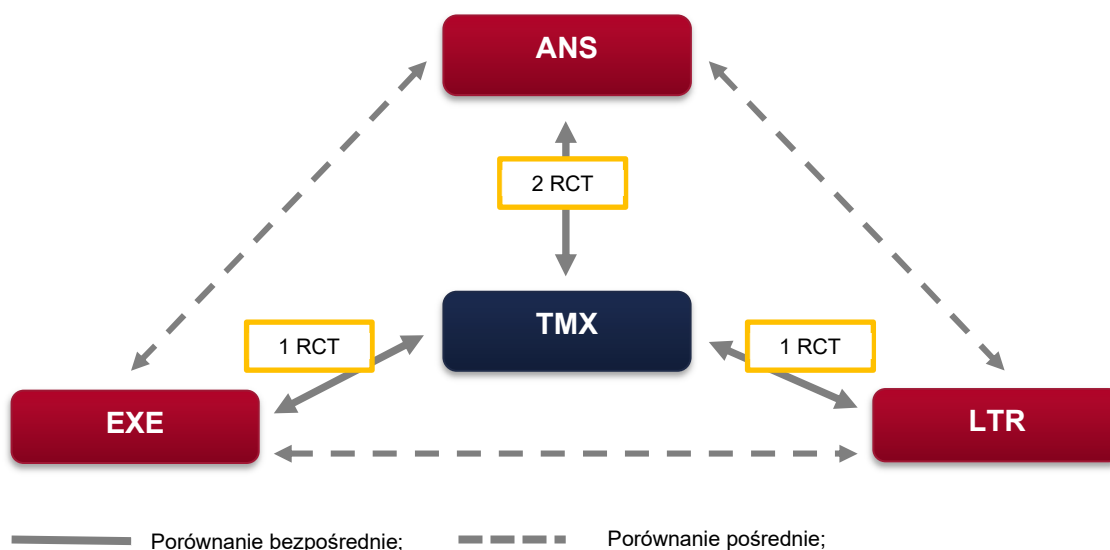
Tabela 25.
Badania włączone do przeglądu systematycznego Riemsma 2010 [150]

Charakterystyka	Boneterre 2000	Nabholtz 2000	Paridaens 2008	PO25 2007
Porównanie	ANS vs TMX	ANS vs TMX	EXE vs TMX	LTR vs TMX
Metodyka	RCT, DB	RCT, DB	RCT, OL	RCT, DB
N	668	353	382	906

Charakterystyka	Boneterre 2000	Nabholtz 2000	Paridaens 2008	PO25 2007
Kryteria włączenia	<p>Pacjentki w okresie pomenopauzalnym z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, kwalifikujący się do terapii hormonalnej jako leczenia I linii.</p> <p>Wcześniejsza CTH adjuwantowa lub terapia hormonalna wczesnego raka piersi była dopuszczalna, ale niedozwolone było leczenie TMX w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Do badania włączano pacjentki z HR+ (ER i / lub PgRa) lub z nowotworami o nieznanym statusie receptora hormonalnego</p>	<p>Pacjentki w okresie pomenopauzalnym z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, kwalifikujący się do terapii hormonalnej jako leczenia I linii w ramach terapii zaawansowanego raka piersi. Wcześniejsza CTH adjuwantowa lub terapia hormonalna wczesnego raka piersi była dopuszczalna, ale niedozwolony TMX w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Do badania włączano pacjentki z HR+ (ER i / lub PgRa) lub z nowotworami o nieznanym statusie receptora hormonalnego</p>	<p>Pacjentki w okresie pomenopauzalnym z mierzalnym lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. Wcześniejsza CTH adjuwantowa i/lub TMX były dopuszczalne. Dopuszczalny jeden cykl CTH w ramach leczenia raka zaawansowanego i niedopuszczalne wcześniejsze leczenie zaawansowanej choroby lekami hormonalnymi.</p>	<p>Pacjentki w okresie pomenopauzalnym z lokalnie zaawansowanym (niepodlegającym zabiegowi chirurgicznemu lub RTH) lub przerzutowym rakiem piersi. Do badania włączano pacjentki z HR+ (ER i / lub PgRa). Dopuszczalny 1 wcześniejszy cykl CTH w ramach leczenia choroby zaawansowanej, pod warunkiem wystąpienia progresji w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania</p>

DB – badanie podwójnie zaślepienie, OL – badanie otwarte; RCT – badanie randomizowane

Rysunek 4. Schemat metaanalizy sieciowej oraz porównania bezpośredniego przeprowadzonego w ramach przeglądu systematycznego Riemsma 2010 [150]



ANS – anastrozol; EXE – eksemestan; LTR – letrozol; TMX – tamoksyfen

Skuteczność

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazały, że różnice względem pierwszorzędnego punktu końcowego (OS), a także przeżycia wolnego od progresji (PFS) między poszczególnymi IA (LTR, ANS, EXE) nie były istotne statystycznie (Tabela 26).

Wyniki porównania bezpośredniego wykazały istotną statystycznie przewagę:

- LTR nad TMX w ocenie PFS oraz ORR,
- EXE nad TMX w ocenie ORR (Tabela 27).

W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego (OS) nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi schematami leczenia (Tabela 27).

Tabela 26.
Porównanie skuteczności poszczególnych IA – wyniki metaanalizy sieciowej Riemsma 2010

Punkt końcowy	HR/RR [95%CI]		
	ANS vs LTR	EXE vs LTR	EXE vs ANS
OS	1,08 [0,87; 1,32]	1,18 [0,86; 1,61]	1,10 [0,79; 1,52]
PFS	1,22 [0,96; 1,54]	1,24 [0,95; 1,62]	1,02 [0,79; 1,35]
ORR	1,68 [1,12; 2,52]	0,96 [0,57; 1,62]	0,57 [0,35; 0,95]

Tabela 27.
Porównanie skuteczności IA i TMX – wyniki porównania bezpośredniego Riemsma 2010

Punkt końcowy	HR/RR [95%CI]		
	LTR vs TMX	ANS vs TMX	EXE vs TMX
OS	0,96 [0,84; 1,09]	1,03 [0,88; 1,22]	1,13 [0,85; 1,50]
PFS	0,70 [0,60; 0,82]	0,85 [0,71; 1,01]	0,87 [0,70; 1,08]
ORR	0,56 [0,42; 0,76]	0,95 [0,72; 1,24]	0,54 [0,35; 0,83]

Bezpieczeństwo

W ramach przeglądu Riemsma 2010 nie dokonano porównania występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy poszczególnymi lekami IA. Porównywano natomiast bezpieczeństwo każdego z IA względem TMX (Tabela 28).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu AE między TMX i LTR. Stosowanie TMX przyczyniało się do zwiększonego ryzyka występowania SAE w porównaniu z EXE, podczas gdy EXE zwiększała znamienne ryzyko występowania bólu stawów (RR = 2,33 [1,07; 5,11]). Wyniki jednego z badań wskazały na większe ryzyko wystąpienia AE ogółem i uderzeń gorąca w przypadku leczenia ANS w porównaniu z TMX (odpowiednio RR = 1,04 [1,00; 1,09] oraz RR = 1,39 [1,03; 1,89]). Drugie badanie porównujące ANS z TMX nie wykazało istotnych statystycznie różnic względem bezpieczeństwa obu leków.

Tabela 28.
Zdarzenia niepożądane dla porównania IA (LTR, ANS, EXE) vs TMX w przeglądzie systematycznym Riemsma 2010

Punkt końcowy	Porównanie (RR [95% CI])			
	ANS vs TMX (Boneterre 2000)	ANS vs TMX (Nabholtz 2000)	EXE vs TMX	LTR vs TMX
AE ogółem	1,04 [1,00; 1,09]	0,93 [0,85; 1,02]	bd	1,05 [0,80; 1,37]
SAE ogółem	0,94 [0,64; 1,38]	0,86 [0,61; 1,22]	0,61 [0,38; 0,97]^a 1,58 [0,87; 2,87] ^p	bd

Punkt końcowy	Porównanie (RR [95% CI])			
	ANS vs TMX (Boneterre 2000)	ANS vs TMX (Nabholtz 2000)	EXE vs TMX	LTR vs TMX
Ból stawów	bd	bd	2,33 [1,07; 5,11]	1,07 [0,75; 1,54]
Ból kości	bd	bd	0,92 [0,60; 1,41]	1,05 [0,77; 1,45]
Zaparcia	bd	bd	0,65 [0,33; 1,29]	0,93 [0,61; 1,43]
Zmęczenie	bd	bd	1,01 [[0,66; 1,55]	0,98 [0,67; 1,45]
Uderzenia gorąca	1,39 [1,03; 1,89]	1,04 [0,76; 1,42]	0,88 [0,58; 1,35]	1,17 [0,83; 1,64]
Nudności	0,90 [0,66; 1,22]	0,93 [0,63; 1,39]	0,84 [0,50; 1,43]	1,02 [0,72; 1,44]

a) Niehematologiczne AE stopnia 3–4.

b) Hematologiczne i laboratoryjne AE stopnia 3–4.

Wnioski

Przedstawione powyżej wyniki porównania pośredniego pomiędzy poszczególnymi IA (ANS, LTR, EXE) wskazują, iż nie ma różnic w ich skuteczności. Na tej podstawie można sądzić, że w przypadku leków z grupy IA zachodzi tzw. „efekt klasy”.

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na przewagę LTR nad TMX w ocenie PFS oraz ORR, a także przewagę EXE nad TMX w ocenie ORR. W przypadku żadnego inhibitora aromatazy nie zaobserwowano natomiast przewagi nad TMX w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli OS.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.1.2. Interwencja

- Rybocyklib (RBC) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA, tj. letrozol, anastrozol lub eksemestan).

U kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować w skojarzeniu z agonistą gonadoliberyny (LHRH). W Polsce refundowana w omawianym wskazaniu jest LHRH – goserelina (GOS).

7.1.3. Komparatory

Komparatory dla RBC + IA stanowią terapie, które w pierwszej kolejności zostaną zastąpione przez wnioskowaną interwencję:

- Tamoksyfen (TMX) refundowany w Polsce w omawianej populacji docelowej,
- Inhibitor aromatazy (IA, tj. letrozol, anastrozol lub eksemestan) – nierefundowane w Polsce w
- Palbocyklib + skojarzony z IA (PALB + IA) w populacji pacjentek, u których jest refundowany zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku.

- Inhibitor aromatazy (IA, tj. letrozol, anastrozol lub eksemestan), refundowane w Polsce w omawianej populacji docelowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.1.4. Punkty końcowe

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia,
- toksyczność terapii.

7.1.5. Metodyka badań

- randomizowane badania kliniczne (RCT),
- badania obserwacyjne,
- przeglądy systematyczne dla interwencji.

7.2. Rybocyklib + fulwestrant

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2.2. Interwencja

- Rybocyklib (RBC) w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV).

[Redacted text block]

7.2.3. Komparatory

Komparatory dla RBC + FLV stanowią terapie, które w pierwszej kolejności zostaną zastąpione przez wnioskowaną interwencję:

- Fulwestrant (FLV), refundowany w Polsce w omawianej populacji docelowej
- palbocyklib skojarzony z fulwestrantem (PALB + FLV) – w populacji pacjentek, u których jest refundowany zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2.4. Punkty końcowe

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia,
- toksyczność terapii.

7.2.5. Metodyka badań

- randomizowane badania kliniczne (RCT),
- badania obserwacyjne,
- przeglądy systematyczne dla interwencji.

8. Charakterystyka interwencji i komparatorów

8.1. Rybocyklib

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej(kod ATC:L 01 XE 42) [151].

Mechanizm działania

Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (ang. *cyclin-dependent kinase*, CDK) 4 i 6, powodując, że wartość ich 50% zahamowania (IC50) wynosi odpowiednio 0,01 (4,3 ng/ml) i 0,039 μ M (16,9 ng/ml) w badaniach biochemicznych. Wymienione kinazy są aktywowane po związaniu z D-cyklinami i odgrywają kluczową rolę w szlakach sygnałowych prowadzących do progresji cyklu komórkowego i proliferacji komórek. Kompleks cyklina D-CDK4/6 reguluje postęp cyklu komórkowego poprzez fosforylację białka retinoblastomy (ang. retinoblastoma protein, pRb) [151].

W warunkach *in vitro* rybocyklib zmniejszał fosforylację białka pRb prowadząc do zatrzymania fazy G1 cyklu komórkowego i zmniejszając proliferację linii komórkowych raka piersi. W warunkach *in vivo* monoterapia rybocyklibem prowadziła do regresji guza, co korelowało z zahamowaniem fosforylacji białka pRb [151].

Badania *in vivo* wykorzystujące model heteroprzeszczepu raka piersi z receptorami estrogenowymi pochodzącego od pacjentów, z leczeniem skojarzonym rybocyklibem i lekami antyestrogenowymi (tj. letrozolem) prowadziły do większego zahamowania wzrostu guza z podtrzymaniem regresji guza i opóźnieniem jego ponownego wzrostu po zaprzestaniu podawania leków w porównaniu ze stosowaniem każdej z tych substancji osobno. Ponadto, w warunkach *in vivo* przeciwnowotworowe działanie rybocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem było oceniane u myszy z niedoborem odporności, które otrzymały heteroprzeszczep ludzkiego raka piersi ZR751 ER+ i leczenie skojarzone z fulwestrantem spowodowało całkowite zahamowanie wzrostu guza [151].

W przypadku badań panelu linii komórkowych raka piersi o znanym statusie receptorów estrogenowych, rybocyklib okazał się bardziej skuteczny w liniach komórek raka piersi z receptorami estrogenowymi niż w liniach bez receptorów estrogenowych. W przedklinicznych modelach testowanych dotychczas, nienaruszone białko pRb było wymagane do aktywności rybocyklibu [151].

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane 200 mg. Jasnoszarawo-fioletowe, bez rowka dzielącego, okrągłe, tabletki z obłymi, ściętymi krawędziami (przybliżona średnica: 11,1 mm), z wytłoczonym napisem „RIC” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki. Każda tabletkowa zawiera bursztynian rybocyklibu,

odpowiadający 200 mg rybocyklibu. Każda tabletki powlekana zawiera 0,344 mg lecytyny sojowej [151].

Wskazania do stosowania

Produkt Kisqali jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor positive*, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestranem jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne [151].

U kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (LHRH) [151].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie rybocyklibem (produktem leczniczym Kisqali) powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [151].

Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych [151].

Produkt Kisqali należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy lub fulwestranem w dawce 500 mg [151].

Gdy produkt leczniczy Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, inhibitor aromatazy należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. Więcej informacji o inhibitorze aromatazy, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) [151].

Gdy produkt leczniczy Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z fulwestranem, fulwestrant jest podawany domięśniowo w dniu 1., 15. i 29., a następnie raz na miesiąc. Więcej informacji o fulwestrancie, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) [151].

Leczenie kobiet w wieku przed-i około menopauzalnym zatwierdzoną terapią skojarzoną z produktem Kisqali powinno również obejmować podawanie agonisty LHRH zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką kliniczną [151].

Produkt Kisqali można przyjmować z pokarmem lub bez. Należy zachęcać pacjentów do przyjmowania dawki produktu o mniej więcej tej samej porze każdego dnia, najlepiej rano. Jeżeli pacjent zwymiotuje po przyjęciu produktu lub nie przyjmie dawki produktu, nie należy przyjmować dodatkowej dawki produktu tego dnia. Należy przyjąć kolejną przewidzianą dawkę produktu o zwykłej porze [151].

Informacje dotyczące modyfikacji dawkowania oraz dawkowanie w szczególnych populacjach pacjentów dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego [151].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na orzeszki ziemne, soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą [151].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych rybocyklibem w ramach badania klinicznego III fazy przedstawiono poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych rybocyklibem badaniu klinicznym III fazy [151]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
zakażenia ^a , neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, łysienie, wysypka ^b , świąd, ból pleców, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, osłabienie, gorączka, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby ^c	limfopenia, małopłytkowość, gorączka neutropeniczna, hipokalcemia, hipokaliemia, hipofosfatemia, zawroty głowy pochodzenia błędń kowego, nasilone łzawienie, suchość oka, omdlenie, zaburzenia smaku, niestrawność, hepatotoksyczność ^d , rumień, suchość skóry, bielactwo nabyte, suchość jamy ustnej, ból jamy ustnej i gardła, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym

AlAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa.

a) Zakażenia układu moczowego, zakażenia układu oddechowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica (<1%).

b) Wysypka: wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka ze świądem.

c) Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby: zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

d) Hepatotoksyczność: uszkodzenie komórek wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby (<1%), hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby (jeden przypadek).

Status rejestracyjny

Rybocyklib (produkt leczniczy Kisqali[®], podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited.) otrzymał w dniu 22 sierpnia 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [151].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku rybocyklib (produkt leczniczy Kisqali[®]) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50) [104].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Jedynym dostępnym preparatem rybocyklibu w Polsce jest Kisqali[®], którego wytwórcą jest Novartis Pharma GmbH (podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited) [152].

8.2. Palbocyklib

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej (kod ATC:L 01 XE 33) [153].

Mechanizm działania

Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek [153].

Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S. Wyniki testów palbocyklibu w panelu molekularnie profilowanych linii komórkowych raka piersi wykazały wysoką aktywność wobec luminalnych nowotworów piersi, a zwłaszcza nowotworów piersi ER-dodatnich. W badanych liniach komórkowych utrata funkcji białka retinoblastomy (Rb) była związana z mniejszą aktywnością palbocyklibu. Dostępne dane kliniczne zostały umieszczone w punkcie dotyczącym skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1). Analizy mechanistyczne wykazały, że skojarzenie palbocyklibu z antyestrogenami, wspiera ponowną aktywację Rb poprzez hamowanie fosforylacji Rb, co z kolei powoduje ograniczenie aktywności czynników transkrypcyjnych E2F i zahamowanie wzrostu. Badania in vivo z wykorzystaniem ksenograftu ER-dodatniego nowotworu piersi (HBCx-34) pobranego od pacjentów wykazały, że skojarzenie palbocyklibu i letrozolu dodatkowo wydłuża hamowanie fosforylacji Rb, przekazywanie sygnałów i wzrost nowotworu zależny od dawki. Trwają badania dotyczące wpływu ekspresji Rb na aktywność palbocyklibu w świeżych próbkach guza [153].

Postać farmaceutyczna

Kapsułki twarde [153].

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 75”) z jasnopomarańczowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 18 mm ± 0,3 mm [153].

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 100”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 19,4 mm ± 0,3 mm [153].

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o karmelowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 125”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 21,7 mm ± 0,3 mm [153].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IBRANCE jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- -w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- -w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po poprzedniej hormonoterapii [153] .

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) [153].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym IBRANCE powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych [153] .

Zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym IBRANCE należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności [153].

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, inhibitor aromatazy powinien być podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Leczenie kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym palbocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy należy zawsze skojarzyć z agonistą LHRH [153].

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc (Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego fulwestrant). Pacjentki w okresie przed- i okołomenopauzalnym przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego palbocyklibem i fulwestrantem oraz w jego trakcie powinny być leczone agonistami LHRH zgodnie z miejscową praktyką kliniczną [153].

Pacjentom należy zalecić przyjmowanie dawki produktu leczniczego każdego dnia o tej samej porze. Jeśli wystąpią wymioty lub pacjent zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego, nie powinien w tym samym dniu przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze [153].

Informacje dotyczące modyfikacji dawkowania oparte o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji pacjentów dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego [153].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [153].

Stosowanie produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego [153].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych palbocyklibem zebrane z 3 randomizowanych badań klinicznych przedstawiono poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych palbocyklibem zebrane z 3 randomizowanych badań klinicznych [153]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
zakażenia ^a , neutropenia ^b , leukopenia ^c , niedokrwistość ^d , małopłytkowość ^e , zmniejszenie apetytu, zapalenie jamy ustnej ^f , nudności, biegunka, wymioty, wysypka ^g , łysienie, zmęczenie, astenia, gorączka,	neutropenia z gorączką, zaburzenia smaku, niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zespół suchego oka, krwawienie z nosa, suchość skóry, zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności AspAT

AIAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa.

a) Zakażenia obejmują wszystkie preferowane terminy uwzględnione w Zakażeniach i zarażeniach pasożytniczych zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów.

b) Neutropenia obejmuje następujące preferowane terminy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

c) Leukopenia obejmuje następujące preferowane terminy: leukopenia, zmniejszenie liczby leukocytów.

d) Niedokrwistość obejmuje następujące preferowane terminy: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu.

e) Małopłytkowość obejmuje następujące preferowane terminy: małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi.

f) Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące preferowane terminy: aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynia, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.

g) Wysypka obejmuje następujące preferowane terminy: wysypka, wysypka grudkowo-plamista, swędząca wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, zapalenie skóry, wysypka trądzikopodobna, toksyczne wykwity skórne.

Status rejestracyjny

Palbocyklib (produkt leczniczy Ibrance[®], podmiot odpowiedzialny Pfizer Europe MA EEIG) otrzymał w dniu 9 listopada 2016 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [153].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku palbocyklib (produkt leczniczy Ibrance[®]) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50) [104].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Jedynym dostępnym preparatem rybocyklibu w Polsce jest Kisqali[®], którego wytwórcą jest Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH (podmiot odpowiedzialny Pfizer Europe MA EEIG) [152].

8.3. Letrozol

Grupa farmakoterapeutyczna

Leczenie endokrynologiczne. Antagonista hormonów i leki powiązane: inhibitor aromatazy (kod ATC: L 02 BG 04) [154, 155].

Mechanizm działania

Zahamowanie stymulacji rozrostu guza przez estrogeny ma podstawowe znaczenie w terapii nowotworów, w przypadku, gdy rozrost tkanki nowotworowej zależy od obecności estrogenów i jest stosowane leczenie endokrynologiczne. U kobiet po menopauzie, estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu – aromatazy, który przekształca androgeny nadnerczowe – przede wszystkim androstendion i testosteron – w estron i estradiol. Zatrzymanie biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej można dlatego osiągnąć przez wybiórcze zahamowanie [154–161].

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazę poprzez kompetencyjne wiązanie się z hemem cytochromu P450 aromatazy prowadząc do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których jest obecny [154–161].

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane, białe, żółte lub zielone okrągłe dwuwypukłe, soczewkowate. Każda tabletką powlekana zawiera 2,5 mg letrozolu. Każda tabletką powlekana zawiera 40 mg, 58,4 mg, 59,85 mg, 61,5 mg lub 68 mg laktozy [154–161].

Wskazania do stosowania

- leczenie uzupełniające kobiet po menopauzie we wczesnym stadium inwazyjnego hormonozależnego raka piersi,
- przedłużone leczenie uzupełniające u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat,
- leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie,
- leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, występującej fizjologicznie lub wywołanej sztucznie, u których wystąpił nawrót lub progresja procesu nowotworowego, a które uprzednio były leczone lekami o działaniu antyestrogenowym [154–161],
- leczenie neoadjuwantowe HER-2 ujemnego raka piersi z receptorami dla hormonów u kobiet po menopauzie, u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana [154, 155, 158, 159, 161].

Nie wykazano skuteczności u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów dla hormonów [154–161].

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka letrozolu u dorosłych to 2,5 mg raz na dobę. Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentek w podeszłym wieku [154–161].

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami leczenie letrozolem (produkt leczniczy Lortanda, Letrozole Bluefish, Symletrol) należy prowadzić do czasu wystąpienia progresji procesu nowotworowego) [154–161].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- kobiety przed menopauzą,
- ciąża,
- karmienie piersią,
- ciężka niewydolność wątroby,
- przedoperacyjna terapia letrozolem u pacjentek z nieznanym lub negatywnym statusem receptorowym (produkt leczniczy Lametta) [154–161].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych letrozolem przedstawiono poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych letrozolem w ramach badań klinicznych [154–161]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
hipercholesterolemia, uderzenia gorąca, zwiększona potliwość, bóle stawów, uczucie zmęczenia (w tym astenia złe samopoczucie ogólne)	jadłowstręt, wzmożony apetyt, depresja, bóle głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, nudności, niestrawność ^a , zaparcia, ból brzucha, biegunka, wymioty, łysienie, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka przypominająca zmiany łuszczycowe i pęcherzykowa), suchość skóry, zwiększona potliwość ^b ból mięśni, bóle kości ^a , osteoporoza, złamania kości, krwawienia z dróg rodnych, uczucie zmęczenia (w tym astenia złe samopoczucie ogólne) ^b , obrzęk obwodowy, zwiększenie masy ciała, złe samopoczucie, hipercholesterolemia ^c

a) Zdarzenia niepożądane zgłaszane tylko w leczeniu nowotworów z przerzutami (produkty lecznicze Sylmetrol, Latrozole Bluefish, Lortanda, Etruzil.

b) Produkty lecznicze Lametta.

c) Produkt leczniczy Clarzole, Aromek.

Status rejestracyjny

Letrozol (produkty lecznicze Aromek, podmiot odpowiedzialny Celon Pharma Sp. z o.o. oraz Lametta podmiot odpowiedzialny Vipfarm S.A.) otrzymały w dniu 29 kwietnia 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało ostatnio przedłużone

21 maja 2008 roku (produkt leczniczy Lametta) oraz 28 października 2008 roku (produkt leczniczy Lametta) [156, 158].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku, produkty lecznicze Aromek, Clarzole, Etruzil, Lametta, Lortanda, Letrozole Bluefish, Letrozole Apotex i Symletrol są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) [104].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 32.
Preparaty letrozolu dostępne w Polsce [152].

Preparat	Wytwórca
Aromek	Celon Pharma S.A.*, Celon Pharma Sp. z o.o.**
Clarzole	Actavis Group PTC ehf.*, S.C. Sindan-Pharma S.R.L.**
Etruzil	Egis Pharmaceuticals PLC*/**, Synthon B.V.**, Synthon Hispania S.L.**, Rottendorf Pharma GmbH**
Lametta	Vipharm S.A.*/**
Letrozole Apotex	Apotex Europe B.V.*, Apotex Nederland B.V.**
Letrozole Bluefish	Bluefish Pharmaceuticals AB*/**
Letrozole Zdrovit	Natur Produkt Zdrovit Sp. z o.o.*, Pharmadox Healthcare Ltd.**
Letrozolum Genthon	Genthon BV*, Synthon B.V.**, Synthon Hispania S.L.**., Rottendorf Pharma GmbH**, Industria Quimica y**, Farmaceutica VIR S.A.**
Lortanda	Krka, d.d.; Novo mesto*/**, Tad Pharma GmbH**
Lostar	Synthon B.V.*/**, Synthon Hispania S.L.**, Rottendorf Pharma GmbH**
Symletrol	SymPhar Sp. z o.o.*/**, Haupt Pharma Muenster GmbH**
Trozol	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.*/**, EirGen Pharma Limited**, Genepharma S.A.**

* Podmiot odpowiedzialny.

** Wytwórca/importer.

8.4. Anastrozol

Grupa farmakoterapeutyczna

Inhibitory enzymów/inhibitory aromatazy (kod ATC: L 02 B G 03) [15, 162–165].

Mechanizm działania

Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie wytwarzany w tkankach obwodowych w wyniku przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron jest następnie

przekształcany w estradiol. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi korzystne działanie wywołuje zmniejszenie stężenia krążącego estradiolu [15, 162–165].

Stosując bardzo czuły test stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie anastrozolu w dawce 1 mg na dobę powoduje zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80% [15, 162–165].

Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej. Anastrozol podawany w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu mierzone przed lub po standardowym teście prowokacyjnym ACTH. Dlatego nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów [15, 162–165].

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane. Białe lub żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe. Każda tabletkę zawiera 1 mg anastrozolu [15, 162–164].

Substancje pomocnicze: każda tabletkę zawiera laktozę (75, 87, 90, 92, lub 93 mg laktozy) [15, 162–165].

Wskazania do stosowania

- leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego,
- leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Skuteczność anastrozolu nie została potwierdzona u pacjentek z guzami bez receptora estrogenowego, chyba że obserwowano u nich odpowiedź kliniczną na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem [162, 164].

Dawkowanie i sposób podawania

Jedna tabletkę powlekana (1 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę [15, 162–165].

Przeciwwskazania

- okres przed menopauzą,
- ciąża lub karmienie piersią,
- nadwrażliwość na anastrozol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jednoczesne leczenie zawierające estrogeny, ponieważ mogą one przeciwdziałać farmakologicznemu działaniu anastrozolu,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min),
- umiarkowana lub ciężka choroba wątroby,
- jednoczesne leczenie tamoksyfenem [15, 162–164].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych anastrozolem przedstawiono poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych anastrozolem [15, 162–165]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
ból głowy (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), uderzenia gorąca (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), nudności (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), wysypka (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), bóle i sztywność stawów, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu, zapalenie stawów, osłabienie (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu)	senność (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), zespół cieśni nadgarstka, biegunka (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), wymioty (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, AlAT, AspAT, ścieńczenie włosów (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), reakcje alergiczne, ból kości, suchość pochwy (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), krwawienia z pochwy (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu),

AlAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa.

Status rejestracyjny

Anastrozol (produkt leczniczy Arimidex, podmiot odpowiedzialny AstraZeneca Ltd.) otrzymał w dniu 6 marca 1998 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Rzeczypospolitej Polski, które zostało (ostatnio) przedłużone 31 lipca 2007 roku [166].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku, produkty lecznicze Anastrozol Bluefish, Anastrozol Teva, Apo-Nastrol, Arimidex, Atrozol, Egistrozol są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) [104].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 34.

Preparaty anastrozolu dostępne w Polsce [152]

Preparat	Wytwórca
Anastrozol Bluefish	Bluefish Pharmaceuticals AB ^{*/**} , Genepharm S.A.
Anastrozol Dr. Max	J. Uriach y Compania S.A. ^{*/**}
Anastrozol Teva	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. [*] , Delfarma Sp. z o.o. [*] , InPharm Sp. z o.o. [*] , Teva UK Ltd. ^{**} , Pharmachemie B.V. ^{**} , Teva Pharmaceutical Works ^{**} , Private Limited Company ^{**} , Ivax Pharmaceuticals, s.r.o. ^{**} , Merckle GmbH ^{**} , Galien LPS ^{**} , Teva Pharma B.V. ^{**} , Teva UK Limited ^{**}
Ansyn	Actavis Group PTC ehf. [*] , Synthon B.V. ^{**} , Synthon Hispania S.L. ^{**}
Apo-Nastrol	Apotex Europe B.V. [*] , Doppel Farmaceutici S.r.l. ^{**} , Genepharm S.A. ^{**}
Arimidex	AstraZenca UK Limited [*] , AstraZeneca UK Ltd. ^{**}

Preparat	Wytwórca
Atrozol	Vipharm S.A. */**
Egistrozol	Egis Pharmaceuticals PLC*/**, Synthon B.V.** , Synthon Hispania S.L.**
Zolitrat	Novartis Pharma Ltd.* , Remedica Ltd**

* Podmiot odpowiedzialny.

** Wytwórca/importer.

8.5. Eksemestan

Grupa farmakoterapeutyczna

Steroidowy inhibitor aromatazy (kod ATC: L 02 BG 06) [167, 168].

Mechanizm działania

Eksemestan jest nieodwracalnym steroidowym inhibitorem aromatazy, zbliżonym strukturalnie do naturalnie występującego androstendionu. U kobiet po menopauzie estrogeny są wytwarzane głównie w tkankach obwodowych z androgenów w wyniku ich konwersji z udziałem enzymu aromatazy. Zmniejszenie stężenia estrogenów przez hamowanie aromatazy, stanowi skuteczny i wybiórczy sposób leczenia hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie. U kobiet po menopauzie eksemestan podany doustnie już od dawki 5 mg istotnie zmniejsza stężenie estrogenów w surowicy, powodując maksymalną supresję (>90%) po podaniu w dawce 10–25 mg. W organizmie kobiet po menopauzie z rakiem piersi, leczonych dawką 25 mg na dobę całkowita aromatyzacja uległa zmniejszeniu o 98% [167–169].

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana. Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg eksemestanu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: mannitol 90, 40 mg [167–169].

Okrągłe, obustronne wypukłe tabletki powlekane koloru białego lub prawie białego [167–169].

Wskazania do stosowania

- leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie z inwazyjnym wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów estrogenowych po 2–3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem,
- leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet w okresie naturalnego lub wywołanego leczeniem stanu po menopauzie, u których choroba uległa postępowi po zastosowaniu terapii antyestrogenowej. Nie wykazano skuteczności eksemestanu u pacjentek, u których nie wykryto receptorów estrogenowych w komórkach guza [167, 168].

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka eksemestanu to jedna tabletkę 25 mg raz na dobę przyjmowana po posiłku. U pacjentek z wczesnym rakiem piersi leczenie eksemestaniem należy prowadzić tak, by łączny czas hormonalnego leczenia skojarzonego (tamoksyfen a następnie eksemestan) wynosił 5 lat, bądź też zakończyć je wcześniej, jeżeli dojdzie do nawrotu guza [167–169].

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi leczenie eksemestaniem należy kontynuować do czasu stwierdzenia wyraźnej progresji guza [167–169].

Przeciwwskazania

- okres przed menopauzą,
- ciąża lub karmienie piersią,
- nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników [167, 168].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych eksemestaniem przedstawiono poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych eksemestaniem w ramach badań klinicznych [167–169]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
bezsenność, bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, zwiększona potliwość, bóle stawów i bóle mięśniowo-szkieletowe, uczucie nadmiernego zmęczenia	jadłowstręt, depresja, zawroty głowy, zespół cieśni kanału nadgarstka, parestezje, bóle brzucha, wymioty, zaparcia, dyspepsja, biegunka, wysypka, łysienie, pokrzywka, świąd, osteoporoza, złamania kości, ból, obrzęki obwodowe

Status rejestracyjny

Eksemestan (produkt leczniczy Astexana, podmiot odpowiedzialny Vipfarm S.A) otrzymał w dniu 15 czerwca 2010 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [170].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku, produkty lecznicze Etadron, Glandex i Symex są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) [104].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 36.
Preparaty eksemestanu dostępne w Polsce [152]

Preparat	Wytwórca
Astexana	Vipham S.A.*, EirGen Pharma Limited**
Etadron	Krka, d.d., Nove mesto*/**
Exemestane Fair-Med. Healthcare	Fair-Med Healthcare GmbH*, EirGen Pharma Limited**, Pharmadox Healthcare Ltd.**
Glandex	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A.*, EirGen Pharma Limited**, Sigfried Generics (Malta) Ltd.**
Symex	SymPhar Sp. z o.o.*/**

* Podmiot odpowiedzialny.

** Wytwórca/importer.

8.6. Tamoksyfen

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, antyestrogeny (Kod ATC: L 02 BA 01) [171, 172].

Mechanizm działania

Tamoksyfen hamuje konkurencyjnie wiązanie estrogenów z receptorami hormonalnymi w cytoplazmie, w wyniku czego ogranicza podziały komórkowe w tkankach zależnych od estrogenów. W przerzutowym raku piersi pełna lub częściowa remisja, zwłaszcza w przerzutach do tkanek miękkich i kości, występuje w około 50-60% przypadków, jeśli w tkance nowotworowej znajdują się receptory estrogenowe, i tylko w około 10% przypadków, gdy brak tych receptorów. U kobiet z guzami z dodatnimi receptorami estrogenowymi lub guzami z nieznanym statusem receptorów, które otrzymały leczenie uzupełniające tamoksyfenem, stwierdzono znacznie mniej nawrotów i zwiększony odsetek 10-letniego przeżycia; 5-letnie leczenie dawało znacznie lepszy skutek niż leczenie przez 1 rok lub 2 lata. To korzystne działanie prawdopodobnie nie zależy od wieku pacjentki, jej statusu menopauzalnego ani od dawki tamoksyfenu czy dodatkowej chemioterapii [172].

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana [171–174].

Jedna tabletka powlekana zawiera 30,4 mg tamoksyfenu cytrynianu, co odpowiada 20 mg tamoksyfenu [172–174]. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 tabletka zawiera 144,4 mg laktozy jednowodnej [172] lub 1 tabletka zawiera 216,4 mg laktozy [173].

Jedna tabletkę zawiera 10 mg tamoksyfenu (*Tamoxifenum*). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 69,9 mg laktozy jednowodnej. Jedna tabletkę zawiera 20 mg tamoksyfenu (*Tamoxifenum*). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 139,2 mg laktozy jednowodnej [171].

Białe lub szarawo-białe, okrągłe, płaskie tabletkę ze ściętymi krawędziami, bezwonne lub prawie bezwonne z napisem „ZT20” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Powierzchnia do przełamywania jest biała lub szarawo-biała [173].

Białe, gładkie, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane z rowkiem podziału po jednej stronie [172].

Wskazania do stosowania

- leczenie uzupełniające po pierwotnej terapii raka piersi,
- leczenie zaawansowanego raka piersi z przerzutami,
- leczenie raka piersi [171–174].

Dawkowanie i sposób podawania

Zwykle stosowana dawka dobową tamoksyfenu wynosi 20–40 mg. Dawka 20 mg jest zazwyczaj wystarczająca [171–174].

Czas leczenia ustalany jest indywidualnie i zależy od ciężkości i przebiegu choroby [171].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na tamoksyfen lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża [171–174],
- ciężka małopłytkowość, leukopenia lub hiperkalcemia [171, 172].

Zdarzenie niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych tamoksyfenem przedstawiono poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane zaobserwowane po zastosowaniu tamoksyfenu w ramach badań klinicznych [171–174]

Bardzo często (≥10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zatrzymanie płynów, nudności, wysypka skórna (w tym rzadko rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona), upławy, nieregularne cykle miesiączkowe aż do całkowitego zahamowania miesiączkowania u pacjentek przed menopauzą, krwawienie z dróg rodných, uderzenia gorąca, (częściowo w wyniku przeciwestrogenowego działania tamoksyfenu), zmęczenie	przemijająca niedokrwiłość, hiperkalcemia u pacjentek z przerzutami do kości, zwłaszcza na początku leczenia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, osłabienie, ból głowy, zaburzenia widzenia, tylko częściowo odwracalne, spowodowane zaćmą, zmętnieniem rogówki i (lub) retinopatią (ryzyko zaćmy zwiększa się wraz z długością leczenia tamoksyfenem), incydenty niedokrwienia mózgu, kurcze nóg, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych i zator tętnicy płucnej, zwłaszcza w terapii skojarzonej z chemioterapeutykami, wymioty, zaparcia, biegunka, zmiany aktywności enzymów wątrobowych, stłuszczenie wątroby, łysienie, reakcje nadwrażliwości, w tym rzadko obrzęk naczynioruchowy, ból mięśni, świąd sromu, mięśniaki macicy, proliferacyjne zmiany endometrium (neoplazja, hiperplazja, i polipy endometrium, rzadko endometrioza), w początkowym okresie leczenia ból kości i ból w okolicy tkanki objętej chorobą

Status rejestracyjny

Tamoksyfen (produkt leczniczy Nolvadex D, podmiot odpowiedzialny AstraZenca UK Ltd) otrzymał w dniu 28 lipca 1992 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski, które zostało ostatnio przedłużone 30 czerwca 2009 roku [174].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku, produkty lecznicze Nolvadex D, Tamoxifen Sandoz, Tamoxifen EGIS są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia), produkty lecznicze Nolvadex D oraz Tamoxifen EGIS są refundowane również w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) [104].

Tabela 38.

Preparaty tamoksyfenu dostępne w Polsce [152]

Preparat	Wytwórca
Nolvadex D	AstraZenca UK Ltd.*/**
Tamoxifen-Ebewe 10	Ebewe Pharma Ges. m.b. H Nfg. KG*/**, Salutas Pharma GmbH**, Lek Pharmaceuticals d.d.**
Tamoxifen-Ebewe 20	
Tamoxifen-Egis	Egis Pharmaceuticals PLC*/**
Tamoxifen Sandoz	Sandoz GmbH*, Salutas Pharma GmbH**

* Podmiot odpowiedzialny.

** Wytwórca/importer.

8.7. Fulwestrant

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogeny (Kod ATC: L 02 BA 03) [175].

Mechanizm działania

Fulwestrant jest kompetycyjnym antagonistą receptora estrogenowego, wykazując porównywalne z estradiolem powinowactwo. Fulwestrant blokuje troficzne działanie estrogenów nie wykazując nawet częściowego (estrogenopodobnego) działania agonistycznego. Mechanizm działania polega na zmniejszeniu ilości (down-regulation) białka receptorowego receptora estrogenowego. W badaniach klinicznych, u kobiet po menopauzie, z pierwotnym rakiem piersi, stwierdzono, że fulwestrant w porównaniu z placebo znacząco zmniejszył ilość (down-regulation) białka receptora estrogenowego w guzach zawierających receptory estrogenowe (ER). Stwierdzono także, że w znaczącym stopniu zmniejszyła się ekspresja receptora progesteronowego, co potwierdza brak wewnętrznej aktywności estrogenowej. W przypadku leczenia neoadjuwantowego guzów piersi u kobiet wykazano także, że fulwestrant w dawce 500 mg w większym stopniu ogranicza ekspresję receptora estrogenowego i markera proliferacji Ki67 niż fulwestrant w dawce 250 mg [175].

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań [175].

Przezroczysty, bezbarwny do żółtego, lepki roztwór [175].

Jedna ampułkostrzykawką zawiera 250 mg fulwestrantu w 5 ml roztworu [175].

Wskazania do stosowania

Fulwestrant (produkt leczniczy Faslodex, Fulvestrant Sandoz, Fulvestrant Teva) jest wskazany do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie, w przypadku, gdy nastąpił nawrót choroby podczas lub po zakończeniu leczenia uzupełniającego lekiem z grupy antyestrogenów lub, gdy nastąpiła progresja choroby podczas leczenia lekiem z grupy antyestrogenów [175–177].

Fulwestrant (produkt leczniczy Fulvestrant Teva) jest wskazany w monoterapii do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie wcześniej nieleczonych terapią hormonalną lub w skojarzeniu z palbocyklibem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsialego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor*, HR), bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne [175].

U kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym leczenie skojarzone z palbocyklibem należy stosować jednocześnie z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone releasing hormone*, LHRH) [175].

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka leku to 500 mg, podawana w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki [175–177].

Gdy fulwestrant jest stosowany w skojarzeniu z palbocyklibem, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego palbocyklibu [175].

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego fulwestrantem z palbocyklibem i przez cały czas jego trwania pacjentki w wieku przed- i okołomenopauzalnym powinny otrzymywać leczenie agonistami LHRH zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką kliniczną [175].

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego [175–177].

Fulwestrant należy podawać powoli (czas jednego wstrzyknięcia 1 do 2 minut), domięśniowo w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 5 ml, każde w inny pośladek (miejsce na pośladku) [175–177].

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego w górnoboczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego [175–177].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciążą,
- karmienie piersią,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby [175–177].

Zdarzenie niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych fulwestrantem przedstawiono poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane zaobserwowane po zastosowaniu fulwestrantu w ramach badań klinicznych [175–177]

Bardzo często (≥10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Nudności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza zasadowa) ^a , astenia ^a , reakcje w miejscu podania ^b , reakcje nadwrażliwości ^{c,d} , uderzenia gorąca ^{a,c} , wysypka ^{c,d} , bóle mięśniowo-szkieletowe i stawów ^e	Zakażenia dróg moczowych, reakcje nadwrażliwości, anoreksja ^a , ból głowy, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ^a , uderzenia gorąca, wymioty, biegunka, zwiększenie stężenia bilirubiny ^a , wysypka, bóle pleców ^a , zmniejszenie liczby płytek krwi ^{c,d} , krwawienia z pochwy ^{c,d} , neuropatia obwodowa ^{c,d} , rwa kulszowa ^{c,d}

AlAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa.

a) Obejmuje działania niepożądane, dla których nie można określić dokładnego udziału fulwestrantu ze względu na chorobę podstawową.

b) Termin „odczyny w miejscu podania” nie obejmuje terminów „krwotok z miejsca podania, krwiak w miejscu podania, rwa kulszowa, nerwoból, neuropatia obwodowa”.

c) Dotyczy tylko produktu leczniczego Fulwestrant Teva.

d) Kategoria częstości różni się między danymi ze zbiorczej analizy bezpieczeństwa a badaniem FALCON.

e) Obejmuje: ból stawów i rzadziej bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni oraz ból kończyny.

Status rejestracyjny

Fulwestrant (produkt leczniczy Faslodex, podmiot odpowiedzialny AstraZenca UK Limited) otrzymał w dniu 10 marca 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej, które zostało ostatnio przedłużone 10 marca 2009 roku [175].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku, produkt leczniczy Faslodex jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) [104].

Tabela 40.
Preparaty fulwestrantu dostępne w Polsce [152]

Preparat	Wytwórca
Faslodex	AstraZenca UK Limited*, AstraZenca UK Ltd.**
Fulvestrant Sandoz	Sandoz GmbH*, LEK Pharmaceuticals d.d.**, Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG**
Fulvestrant Mylan	Mylan S.A. S.*, Mylan Teoranta**
Fulvestrant Teva	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*, PLIVA Hrvatska d.o.o. (Pliva Croatia Ltd.)**, Teva Operations Poland Sp. z o.o.**, TEVA Gyógyszergyár Zrt. (TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company)**
Fulvestrant SUN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.*, Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.**

* Podmiot odpowiedzialny.

** Wytwórca/importer.

8.8. Goserelina

Grupa farmakoterapeutyczna

Analogi hormonów uwalniających gonadotropinę (Kod ATC: L 02 AE 03) [26, 178, 179].

Mechanizm działania

Goserelina (D-Ser(But)6 Azgly10 LHRH) jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu gonadoliberyny (LHRH –luteinizing hormon releasing hormone). Długotrwałe podawanie gosereliny powoduje zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego (LH) przez przysadkę, co prowadzi do spadku stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i spadku stężenia estradiolu w surowicy u kobiet. Działanie to jest odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Początkowo goserelina, podobnie jak inni agoniści LHRH, może przejściowo zwiększać stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i stężenia estradiolu w surowicy u kobiet [26, 178, 179].

Postać farmaceutyczna

Implant w ampułko-strzykawce [26, 178, 179].

Białe lub prawie białe cylindryczne pałeczki (przybliżone wymiary: średnica 1,2 mm, długość 13 mm, masa 18 mg), osadzone w biodegradowalnej macierzy polimerowej [178, 179].

Jeden implant zawiera 3,6 mg gosereliny (w postaci gosereliny octanu) [26, 178, 179].

Wskazania do stosowania

Leczenie raka gruczołu krokowego, w następujących przypadkach:

- leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do kastracji chirurgicznej pod względem wydłużenia czasu przeżycia;
- w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego jako alternatywa dla kastracji chirurgicznej, w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do leczenia antyandrogenowego pod względem wydłużenia czasu przeżycia;
- jako leczenie uzupełniające radioterapię u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego – miejscowym o wysokim ryzyku lub miejscowo zaawansowanym – u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby i całkowitego czasu przeżycia;
- jako leczenie neoadjuwantowe przed radioterapią u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego – miejscowym o wysokim ryzyku lub miejscowo zaawansowanym – u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby;
- jako leczenie uzupełniające prostatektomię radykalną u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego o dużym ryzyku progresji, u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby [26, 178, 179].

Zaawansowany rak piersi u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne [26, 178, 179].

Wskazany do stosowania jako alternatywa dla chemioterapii w standardowym leczeniu wczesnego raka piersi z dodatnimi receptorami estrogenowymi (ER) u kobiet w okresie przed- i około menopauzalnym [26, 178, 179].

Endometrioza: w leczeniu endometriozy, łagodzi objawy choroby, w tym ból, oraz zmniejsza rozmiary i liczbę zmian endometrialnych [26, 178, 179].

Ścieńczenie endometrium: wskazany w celu wstępnego ścieńczenia endometrium przed zabiegiem ablacji lub resekcji [26, 178, 179].

Włókniaki macicy: przed zabiegiem operacyjnym, w połączeniu z preparatami żelaza w celu poprawy parametrów hematologicznych u pacjentek z niedokrwistością [26, 178, 179].

Rozród wspomagany: zahamowanie czynności przysadki jako przygotowanie do superowulacji [26, 178, 179].

Dawkowanie i sposób podawania

Jeden implant podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha co 28 dni. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ani u osób w podeszłym wieku [26, 178, 179].

Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy w przednią ścianę brzucha ze względu na znajdującą się w pobliżu tętnicę nabruszną dolną i jej odgałęzienia [26, 178, 179].

Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt leczniczy pacjentom o niskim wskaźniku masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) i (lub) otrzymujących leki przeciwkrzepliwne [26, 178, 179].

W celu prawidłowego podania produktu leczniczego, należy zapoznać się z instrukcją dołączoną do opakowania [26, 178, 179].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciążą,
- karmienie piersią [26, 178, 179].

Zdarzenie niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych gosereliną przedstawiono poniżej (Tabela 41). Zaprezentowano jedynie zdarzenia niepożądane dotyczące kobiet. Zdarzenia niepożądane dotyczące mężczyzn dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego [26, 178, 179].

Tabela 41.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane zaobserwowane po zastosowaniu gosereliną w ramach badań klinicznych [26, 178, 179]

Bardzo często (≥10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Oslabienie popędu płciowego ^a , uderzenia gorąca ^a , nadmierna potliwość ^a , trądzik ^b , suchość sromu i pochwy, powiększenie piersi, reakcja w miejscu wstrzyknięcia	zmiany nastroju, depresja, parestezje, ból głowy, nieprawidłowe ciśnienie tętnicze ^c , wysypka ^d , łysienie ^e , bóle stawów, nasilenie objawów nowotworu, ból w okolicy guza (na początku leczenia), zmniejszenie gęstości kości, zwiększenie masy ciała

a) Objawy te są wynikiem działania farmakologicznego produktu leczniczego i rzadko wymagają przerwania leczenia. Nadmierna potliwość i uderzenia gorąca mogą występować także po zakończeniu leczenia gosereliną.

b) W większości przypadków trądzik był zgłaszany w ciągu miesiąca od rozpoczęcia stosowania gosereliny.

c) Mogą się one przejawiać jako niedociśnienie lub nadciśnienie tętnicze, sporadycznie obserwowane u pacjentów, którym podawano goserelinę. Zmiany te są zwykle przemijające i ustępują w trakcie leczenia gosereliną lub po jego zaprzestaniu. Rzadko osiągały one nasilenie, które wymagało interwencji medycznej, włącznie z przerwaniem leczenia gosereliną.

d) Są one zwykle łagodne, często ustępujące bez konieczności przerwania leczenia.

e) Utratę włosów na głowie opisywano u kobiet, w tym u młodszych pacjentek leczonych z powodu łagodnych schorzeń. Nasilenie jest zwykle niewielkie, ale sporadycznie może być znaczne.

Status rejestracyjny

Goserelina (produkt leczniczy Zoladex, podmiot odpowiedzialny AstraZenca AB) otrzymał w dniu 23 lutego 1994 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski, które zostało ostatnio przedłużone 22 maja 2009 roku [26].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku, produkty lecznicze Reseligo, Zoladex, Zoladex LA, Xanderla oraz Xanderla LA są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) [104].

Tabela 42.
Preparaty gosereliny dostępne w Polsce [152]

Preparat	Wytwórca
Reseligo	Alvogen IPCo S.a.r.l.*, AMW GmbH Arzneimittelwerk Warngau**
Xanderla	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*, Merckle GmbH**, AMW GmbH** Arzneimittelwerk Warngau**
Xanderla LA	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*, Merckle GmbH**, AMW GmbH** Arzneimittelwerk Warngau**
Zoladex	AstraZeneca UK Limited*, AstraZeneca UK Ltd.**
Zoladex LA	AstraZeneca UK Limited*, AstraZeneca UK Ltd.**

* Podmiot odpowiedzialny.

** Wytwórca/importer.

9. Bibliografia

1. Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A, Wysocki WM. Rak piersi W: *Gajewski P. Interna Szczeklika 2018* Kraków 2018.
2. (2017) ICD-10-CM Diagnosis Codes C50: Malignant neoplasm of breast. Dostęp: <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C50-C50/C50-> (1.8.2017).
3. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, Shi B. (2015) Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res* 5(10):2929–2943.
4. Jassem J, Krzakowski M. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Rak piersi. Dostęp: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf (1.8.2017).
5. Wysocki PJ, Krzakowski M. (2013) Leczenie systemowe wczesnego raka piersi na podstawie wytycznych St. Gallen 2013. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 9(5):167–171.
6. Winczura P, Senkus-Konefka E, Jassem J. (2013) Polish and international recommendations on the treatment of breast cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology* 63(1):58–65.
7. Cho N. (2016) Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography, Ultrasonography* 35(4):281–288.
8. Molecular Subtypes of Breast Cancer. Dostęp: <http://www.breastcancer.org/symptoms/types/molecular-subtypes> (21.8.2017).
9. Yersal O, Barutca S. (2014) Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 5(3):412–424.
10. (2017) ICD-10-CM Diagnosis Code Z17.1: Estrogen receptor negative status [ER-]. Dostęp: <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/Z00-Z99/Z17-Z17/Z17-/Z17.1> (1.8.2017).
11. Piasecka D, Składanowski AC, Romańska HM, Sądej R, Kordek R. (2015) Aspekty regulacji aktywności receptora progesteronu (PR) - znaczenie w progresji raka gruczołu piersiowego. *Postępy Biochemii* 61(2):198–206.
12. Tokunaga E, Hisamatsu Y, Tanaka K, Yamashita N, Saeki H, Oki E, Kitao H, Maehara Y. (2014) Molecular mechanisms regulating the hormone sensitivity of breast cancer. *Cancer Sci.* 105(11):1377–1383.
13. (2014) Chore na hormonozależnego raka piersi rokują najlepiej. Dostęp: <http://www.medexpress.pl/brak-kategorii/46008/46008/>.
14. ChPL Alvostan (Eksemestan). Dostęp: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc25110/alvostan-ulotka.pdf> (6.9.2017).
15. ChPL Anastrozol Teva (Anastrozol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/27_AnastrozolTeva_1mg.pdf (6.9.2017).
16. ChPL Letrozole Accord (Letrozol). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-01-28_SPC_Letrozole_Accord_film_coated_tablets_var.005_clean1.pdf (6.9.2017).
17. Bae SY, Kim S, Lee JH, Lee H, Lee SK, Kil WH, Kim SW, Lee JE, Nam SJ. (2015) Poor prognosis of single hormone receptor- positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 15:1–9.
18. Shen T, Brandwein-Gensler M, Hameed O, Siegal GP, Wei S. (2015) Characterization of estrogen receptor–negative/progesterone receptor–positive breast cancer. *Human Pathology* 46(11):1776–1784.
19. Olszewski WP. (2005) HER2 status in breast carcinoma – practical information for physicians. *Nowa Medycyna*.
20. Kruczak A, Rozmus-Pięton M, Marchinska-Osika U. Ocena statusu HER2 w raku piersi. *Journal of Laboratory Diagnostics* 45(4):315–323.
21. Skałba P. Choroby jajników W: *Gajewski P. Interna Szczeklika 2017* Kraków 2018.
22. WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s (1994 : Geneva S, Organization WH. (1996) Research on the menopause in the 1990s : report of a WHO scientific group. Geneva: Geneva : World Health Organization Dostęp: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/41841> (17.12.2018).
23. Litwiniuk M. (2013) Praktyczne zalecenia dotyczące stanu menopauzalnego i hormonoterapii uzupełniającej u chorych na raka piersi. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/82412> (17.12.2018).
24. Ostrowska A. (2015) Raport Polki 50 plus. Zdrowie i jego zagrożenia. Fundacja MSD dla Zdrowia Kobiet Dostęp: http://fzk.org.pl/pdf/RAPORT_Polki_50plus_fin_web.pdf.
25. Pertyński T, Stachowiak G. (2006) [Menopause - facts and controversies]. *Endokrynol Pol* 57(5):525–534.
26. ChPL Zoladex (Goserelina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7472> (27.9.2019).

27. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. (2016) Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Cancer Control in Western Asia Special Issue* 17(S3):43–46.
28. IARC, WHO. (2012) GLOBOCAN 2012 Estimated breast cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Dostęp: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (1.8.2017).
29. Henriksen KL, Rasmussen BB, Lykkesfeldt AE, Møller S, Ejlersen B, Mouridsen HT. (2009) An ER activity profile including ER, PR, Bcl-2 and IGF-IR may have potential as selection criterion for letrozole or tamoxifen treatment of patients with advanced breast cancer. *Acta Oncologica* 48(4):522–531.
30. IARC, WHO. (2018) GLOBOCAN 2018. Breast cancer. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf> (18.12.2018).
31. IARC, WHO. GLOBOCAN 2018. World. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf> (18.12.2018).
32. IARC, WHO. (2018) GLOBOCAN 2018. Dostęp: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1#collapse-group-1-0-1 (18.12.2018).
33. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Didkowska J. (2016) Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf.
34. KRN. (2016) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty z 2016 roku. Rak piersi. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor.
35. Didkowska J, Wojciechowska U. (2013) Breast cancer in Poland and Europe — population and statistics. *Nowotwory. Journal of Oncology* 63(2):111–118.
36. Didkowska J, Wojciechowska U. (2011) Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku - chorobowość 5-letnia. *Nowotwory. Journal of Oncology* 61(4):332–332.
37. (2011) Krakowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia nowotworów złośliwych piersi w Polsce. Dostęp: <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/5.-joanna-didkowska.pdf> (21.8.2017).
38. PTO. (2014) Obecny Stan Zwalczania Nowotworów w Polsce. Dostęp: www.pto.med.pl/content/download/7709/84400/file/Obecny_Stan.pdf (19.9.2017).
39. KRN. (2015) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty z 2015 roku. Rak piersi. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (2.8.2017).
40. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory piersi u kobiet (C50). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nnowotwory-piersi-kobiet/> (2.8.2017).
41. Więckowska B (red.). (2015) Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2016/02/onkologiapl20150210.pdf> (18.9.2017).
42. Pinhel I, Hills M, Drury S, Salter J, Sumo G, A'Hern R, Bliss JM, Sestak I, Cuzick J, Barrett-Lee P, Harris A, Dowsett M. (2012) ER and HER2 expression are positively correlated in HER2 non-overexpressing breast cancer. *Breast Cancer Research* 14(1–12):R46.
43. Iqbal N, Iqbal N. (2014) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Molecular Biology International* 2014:1–9.
44. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, i in. (2016) Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 375(18):1738–1748.
45. Fowler AM, Clark AS, Katzenellenbogen JA, Linden HM, Dehdashti F. (2016) Imaging Diagnostic and Therapeutic Targets - Steroid Receptors in Breast Cancer. *J Nucl Med* 57(Suppl 1):75S–80S.
47. ZUS. (2018) Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS - Absencja chorobowa - Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (19.12.2018).
48. Chang-Claude J, Andrieu N, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, Peock S, Davidson R, Izatt L, Cole T, Noguès C, Luporsi E, Huiart L, Hoogerbrugge N, Van Leeuwen FE, Osorio A, i in. (2007) Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 16(4):740–746.
49. Cancer.Net. (2004) Menopause and Cancer Risk. Dostęp: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/prevention-and-healthy-living/menopause-and-cancer-risk> (19.12.2018).
50. Grodecka-Gazdecka S. (2011) Związki otyłości z rakiem piersi. *Wybrane Problemy Kliniczne* 2(4):231–238.
51. Oborska-Kumaczyńska D, Wisniewska-Kubka S. (2010) Analogowe i cyfrowe systemy obrazowania w mammografii – jakość obrazu i zdolność detekcji. *Acta Bio-Optica et Informatika Medica* 1, 16:56–64.

52. Iqbal BM, Buch A. (2016) Hormone receptor (ER, PR, HER2/neu) status and proliferation index marker (Ki-67) in breast cancers: Their onco-pathological correlation, shortcomings and future trends. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University* 9(6):674.
53. (2008) Katedra Onkologii Akademia Medycznej we Wrocławiu. Leczenie systemowe, wspomagające, powikłania leczenia onkologicznego, ocena jakości życia, nowe leki w onkolog. Dostęp: http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf (7.6.2016).
54. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 17(391):1023–1075.
55. Bardia A, Hurvitz S. (2018) Targeted Therapy for Premenopausal Women with HR+, HER2- Advanced Breast Cancer: Focus on Special Considerations and Latest Advances. *Clin. Cancer Res.* 24(21):5206–5218.
56. Saad ED. (2011) Endpoints in advanced breast cancer: methodological aspects & clinical implications. *Indian J Med Res* 134(4):413–418.
57. Genentech. (2015) BioOncology. Oncology Endpoints in a Changing Landscape. Dostęp: https://www.biooncology.com/content/dam/gene/biooncology/pdf/Oncoendpoints_100-mc.pdf (17.8.2017).
58. Genentech. BioOncology. Clinical Trial Efficacy Endpoints. Dostęp: <https://www.biooncology.com/clinical-trials/efficacy-endpoints.html> (17.8.2017).
59. Władysiuk M, Szmurło D, Wojciechowski P. (2014) Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii - analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 10(3):138–145.
60. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45:228–247.
61. Subbiah V, Chuang HH, Gambhire D, Kairemo K. (2017) Defining Clinical Response Criteria and Early Response Criteria for Precision Oncology: Current State-of-the-Art and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel)* 7(1):1–17.
62. Hayward JL, Carbone PP, Heusen JC, Kumaoka S, Segaloff A, Rubens RD. (1977) Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 35(3):292–298.
63. Khokher S, Qureshi MU, Chaudhry NA. (2012) Comparison of WHO and RECIST Criteria for Evaluation of Clinical Response to Chemotherapy in Patients with Advanced Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13(13):3213–3218.
64. Ministerstwo Zdrowia. (2013) Good Clinical Practice - Słownik. Dostęp: http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/1rozdzialgcp_20130419.pdf (17.8.2017).
65. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.0. Dostęp: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf (17.8.2017).
66. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkowicz M, Buss T. (2014) Ocena jakości życia u chorych na nowotwory – zalecenia dla personelu oddziałów onkologicznych i medycyny paliatywnej. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
67. Zawisza K, Tobiasz Adamczyk B, Nowak W, Kulig J, Jedrys J. (2010) Validity and Reliability of the Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ C30) and Its Breast Cancer Module (EORTC QLQ BR23). *Ginekol Pol* 81(4):262–267.
68. Reilly Associates. (2015) Kwestionariusz pogorszenia wydajności pracy i wykonywania codziennych czynności: Ogólny stan zdrowia V2.2 (WPAI:GH). Dostęp: http://www.reillyassociates.net/WPAI_Translations.html#anchor_122.
69. Leppert W. (2015) Czy wiemy wszystko na temat bólu u chorych na nowotwory - różne rodzaje bólu i ocena kliniczna. Krótki Inwentarz Bólu (BPI-SH). Dostęp: http://www.takeda2015konferencje.pl/materialy/OCENA%20BOLU%20KONFERENCJA%20OZAROW%20M AZOWIECKI_autor%20Wojciech%20Leppert.pdf.
70. Zhao F. (2016) Surrogate End Points and Their Validation in Oncology Clinical Trials. *JCO* 34(13):1436–1437.
71. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück H-J, Mackey JR, Nabholz J-M, Paridaens R, Biganzoli L, Jassem J, Bontenbal M, Bonnetterre J, Chan S, Basaran GA, i in. (2008) Evaluation of Tumor Response, Disease Control, Progression-Free Survival, and Time to Progression As Potential Surrogate End Points in Metastatic Breast Cancer. *JCO* 26(12):1987–1992.
72. Adunlin G, Cyrus JWW, Dranitsaris G. (2015) Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 154(3):591–608.
73. Beauchemin C, Cooper D, Lapierre ME, Yelle L, Lachaine J. (2014) Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. *OncoTargets and Therapy* 7:1101–1110.
74. Li L, Pan Z. (2017) Progression-Free Survival and Time to Progression as Real Surrogate End Points for Overall Survival in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of 37 Trials. *Clin. Breast Cancer* 18(1):63–70.

75. Miksad RA, Zietemann V, Gothe R, Schwarzer R, Conrads-Frank A, Schnell-Inderst P, Stollenwerk B, Siebert U. (2008) Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 24(4):371–383.
76. Petrelli F, Barni S. (2014) Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials. *Med. Oncol.* 31(1):776.
77. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Tremblay G. (2018) Progression-free survival/time to progression as a potential surrogate for overall survival in HR+, HER2- metastatic breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 10:69–78.
78. Senkus-Konefka E. (2000) Hormonal treatment of cancer; Current status and perspectives. *Nowa Medycyna* 10:.
79. Smaga A, Mikułowska M, Aleksandra Komorowska, Falkiewicz B, Gryglewicz J. (2014) Rak piersi w Polsce - leczenie to inwestycja. Sequence HC Partners Dostęp: <http://www.pexps.pl/files/upload/files/Rak-piersi-w-Polsce.pdf> (9.8.2017).
80. Krzakowski M. (2002) Hormonotherapy of breast cancer. *Nowa Medycyna* 6:.
81. ChPL Certican (Ewerolimus). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Certican_tab_0_25_0_5_0_75_1_0.pdf.
82. Dubiański R, Jagiełło-Gruszfeld A, Nowecki Z. (2016) Inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin w leczeniu zaawansowanego raka piersi z dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 2(6):239–245.
83. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B. (2018) Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 4(4):209–256.
84. NCCN guideline Breast Cancer Vesrion 3.2019. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
85. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, Harbeck N, Aguilar Lopez B, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Boers-Doets CB, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, i in. (2018) 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann. Oncol.* 29(8):1634–1657.
86. NICE. (2009) Advanced breast cancer: diagnosis and treatment cg81 (update 2017). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf-975683850181> (6.9.2017).
87. NICE. (2009) Advanced breast cancer: diagnosis and treatment cg81 (update 2014). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf-975683850181>.
88. NICE. Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer TA 239. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta239/resources/fulvestrant-for-the-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82600378991557>.
89. NICE. (2016) Everolimus with exemestane for treating advanced breast cancer after endocrine therapy [TA421]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta421/resources/everolimus-with-exemestane-for-treating-advanced-breast-cancer-after-endocrine-therapy-pdf-82604658653125>.
90. NICE. (2017) Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer [TA496]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta496>.
91. NICE. (2017) Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor -positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer [TA495]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495>.
92. NICE. (2018) Abemaciclib with an aromatase inhibitor for untreated advanced hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer [TA563]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta563/resources/abemaciclib-with-an-aromatase-inhibitor-for-previously-untreated-hormone-receptorpositive-her2negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82607080659397> (21.12.2018).
93. NICE. (2019) Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy [TA579]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta579/resources/abemaciclib-with-fulvestrant-for-treating-hormone-receptorpositive-her2negative-advanced-breast-cancer-after-endocrine-therapy-pdf-82607151203269>.
94. NICE. Appraisal consultation document. Fulvestrant for untreated locally advanced or metastatic oestrogen-receptor positive breast cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10106/documents/appraisal-consultation-document-2>.
95. NICE. Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer [TA593]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA593>.
96. NICE. (2018) Palbociclib in combination with fulvestrant for treating advanced, hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer after endocrine therapy [ID916] In development. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10095> (21.12.2018).

97. NICE. (2018) Ribociclib in combination with endocrine therapy and goserelin for previously untreated hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer in premenopausal women [ID1307] In development. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10261> (21.12.2018).
98. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, Fallowfield L, Fowble B, Ingle JN, Jahanzeb M, Johnston SRD, Korde LA, Khatcheressian JL, Mehta RS, Muss HB, i in. (2016) Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *JCO* 34(25):3069–3103.
99. AGO. (2018) Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO), Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Dostęp: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/EN/Gesamt_PDF_Englisch/Updated_Guidelines_2018.pdf.
100. Zagouri F, Sergentanis TN, Tsigginou A, Dimitrakakis C, Zografos GC, Dimopoulos M-A, Psaltopoulou T. (2014) Female breast cancer in Europe: statistics, diagnosis and treatment modalities. *J Thorac Dis* 6(6):589–590.
101. NCCN. (2019) NCCN guideline Breast Cancer Version 3.2019. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
102. NICE. (2018) Fulvestrant for untreated hormone-receptor positive metastatic breast cancer [ID951]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta503/> (5.9.2017).
103. NICE. (2018) Ribociclib in combination with fulvestrant for treating advanced hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer [ID1318] In development. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10285> (21.12.2018).
104. (2019) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/cf0b0753-4ac3-49c0-9951-e68f0799b6dd>.
105. AOTMiT. (2018) Rekomendacja nr 118/2018 z dnia 21 listopada 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10: C50). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/174/REK/RP_118_2018_Kisqali.pdf.
106. SMC. (2018) ribociclib 200mg film - coated tablets (Kisqali®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3141/ribociclib-kisqali-final-feb-2018-for-website.pdf>.
107. CADTH. (2018) pCODR expert review committee (PERC)_final recommendation. Ribociclib. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ribociclib_kisqali_mbc_fn_rec.pdf.
108. PBAC. (2018) Public Summary Document - March 2018 PBAC Meeting. Ribociclib. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/ribociclib-psd-march-2018.pdf>.
109. HAS. (2019) Commission de la Transparence _Kisqali. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17601_KISQALI_IA_chez_femme_non_m%C3%A9nopaus%C3%A9e_PIC_EI_Avis3_CT17601.pdf.
110. (2019) Commission de la Transparence. Kisqali plus fulvestrant. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17566_KISQALI_fulvestrant_PIC_EI_Avis2_CT17566.pdf.
111. IQWiG. Ribociclib (breast cancer; combination with an aromatase inhibitor). Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a19-46-ribociclib-breast-cancer-combination-with-an-aromatase-inhibitor-addendum-to-commission-a19-06.12258.html> (23.9.2019).
112. IQWiG. Ribociclib (breast cancer) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a19-06-ribociclib-breast-cancer-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.11476.html>.
113. SMC. Ribociclib (Kisqali) plus fulvestrant. In development. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ribociclib-kisqali-full-smc2198/> (20.9.2019).
114. CADTH. (2019) Kisqali (with Fulvestrant) for Advanced or Metastatic Breast Cancer – Details. Dostęp: <https://www.cadth.ca/kisqali-fulvestrant-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details> (20.9.2019).
115. CADTH. (2016) pCODR expert review committee (PERC)_final recommendation. Palbociclib. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_resub_abc_fn_rec.pdf.
116. PBAC. (2018) Public Summary Document - March 2018 PBAC Meeting. Palbociclib. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/palbociclib-psd-march-2018.pdf>.
117. HAS. (2017) Commission de la Transparence. Palbociclib. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15873_IBRANCE_PIC_INS_Avis3_CT15873.pdf.
118. CADTH. (2019) pCODR expert review committee (PERC)_final recommendation. Palbociclib with fulvestrant. Dostęp:

- https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10150%20PalbociclibFulvestrantMBC_fnRec_2019-05-03_Approved_Post_03May2019_final.pdf.
119. SMC. (2017) palbociclib 75mg, 100mg and 125mg hard capsules (Ibrance®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3260/palbociclib-ibrance-final-nov-2017-for-website.pdf>.
 120. AOTMiT. (2017) Rekomendacja nr 74/2017 z dnia 15 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib), 125 mg, 21 kaps. twarde w blistrze, Ibrance (palbocyklib), 100 mg, 21 kaps. twarde w blistrze, Ibrance (palbocyklib), 75 mg, 21 kaps. twarde w blistrze w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD - 10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/REK/RP_74_2017_ibrance_LET.pdf.
 121. IQWiG. (2017) Palbociclib (breast cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arszneimittelbewertung/a16-74-palbociclib-mammakarzinom-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7749.html>.
 122. SMC. (2019) palbociclib (Ibrance) in development. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/palbociclib-ibrance-full-submission-smc2149/> (8.5.2019).
 123. NICE. (2019) Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer [TA563]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta563/resources/abemaciclib-with-an-aromatase-inhibitor-for-previously-untreated-hormone-receptorpositive-her2negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82607080659397>.
 124. SMC. (2019) abemaciclib 50mg, 100mg and 150mg tablets (Verzenio®) combination with aromatase inhibitor. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4377/abemaciclib-verzenio-final-april-2019-1-for-website.pdf>.
 125. CADTH. pCODR Expert Review Committee (pERC). Final recommendation. Abemaciclib (Verzenio). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10161AbemaciclibMBC_fnRec_ApprovedbyChair_v01_2019-07-04_Post_05Jul2019_final.pdf.
 126. HAS. Commission de la Transparence. Abemaciclib. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17326_VERZENIOS_PIC_INS_Avis2_CT17326.pdf.
 127. SMC. abemaciclib 50mg, 100mg and 150mg tablets (Verzenio®) Eli Lilly and Company combination with fulvestrant. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4378/abemaciclib-verzenio-final-april-2019-2-for-website.pdf>.
 128. IQWiG. Abemaciclib in combination with an aromatase inhibitor (breast cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-72-abemaciclib-in-combination-with-an-aromatase-inhibitor-breast-cancer-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.10908.html>.
 129. AOTMiT. Abemaciclib Zlecenie 192/2019. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6259-zlecenie-192-2019> (23.9.2019).
 130. AOTMiT. Abemaciclib Zlecenie 193/2019. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6261-zlecenie-193-2019> (23.9.2019).
 131. PBAC. March 2019 PBAC outcomes deferrals abemaciclib. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-03/deferrals-03-2019.pdf>.
 132. AOTMiT. (2013) Rekomendacja nr 145/2013 w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestand. "anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/241/REK/RP_145_2013_Anastrozol_MKP.pdf.
 133. PBAC. (2000) Positive recommendations December 2000. Anastrozole. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pdf/2000-dec-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
 134. IQWiG. (2016) Aromatase inhibitors for female breast cancer1. Dostęp: https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=Aromatase+inhibitors+for+female+breast+cancer&date_from=&date_to=.
 135. AOTMiT. (2008) Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 20/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r. w sprawie finansowania eksemestanu (Aromasin®) w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Dostęp: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_20_06_2008_eksemestan_Aromasin.pdf.
 136. SMC. (2016) Resubmission. Everolimus. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/everolimus_Afinitor_2nd_Resub_FINAL_March_2016_for_website.pdf.
 137. CADTH. (2013) pCODR expert review committee (pERC) final recommendation. Everolimus. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-afinitorab-fn-rec.pdf>.

138. PBAC. (2013) Public Summary Document. Everolimus. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/everolimus-psd-07-2013.pdf>.
139. HAS. Brief summary of the transparency committee opinion. Afinitor (everolimus). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/afinitor_summary_ct13838.pdf.
140. AOTMiT. (2016) Rekomendacja nr 30/2016 w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/069/REK/RP_30_2016_Afinitor_MKP.pdf.
141. SMC. (2016) Resubmission. Fulvestrant. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fulvestrant_Faslodex_Resub_FINAL_Jan_2016_for_website.pdf.
142. HAS. (2010) Commission de la Transparence. Fulvestrant (Faslodex). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/faslodex_-_ct-7666.pdf.
143. CADTH. (2018) pCODR expert review committee (pERC)_final recommendation. Fulvestrant. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_fulvestrant_faslodex_mbc_fn_rec.pdf.
144. SMC. (2017) fulvestrant 250 mg solution for injection (Faslodex®) SMC No 1294/17. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3105/fulvestrant_faslodex_non_sub_final_nov_2017_for_website.pdf.
145. HAS. (2018) Summary of the transparency committee opinion. Kisqali (ribociclib). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/kisqali_summary_ct16471.pdf.
146. HAS. (2018) Commission de la Transparence. Fulvestrant (Fulvestrant Teva). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-08/fulvestrant_teva_qd_ins_avis1_ct17097.pdf.
147. SMC. (2019) Ribociclib (Kisqali) in development. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ribociclib-kisqali-full-smc2198/> (8.5.2019).
149. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz SA, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Babu KG, Wheatley-Price P, i in. (2018) Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 19(7):904–915.
150. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lykopoulos K, Amonkar MM, Rea DW, Kleijnen J. (2010) Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 123(1):9–24.
151. (2019) ChPL Kisqali (Rybocyklib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pl.pdf.
152. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-5-czerwca-2019-r-w-sprawie-urz%C4%99dowego-wykazu-produkt%C3%B3w-leczniczych>.
153. ChPL Ibrance (Palbocyklib). EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_pl.pdf.
154. ChPL Etruzil (Letrozol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Etruzil_tab_powl.pdf.
155. ChPL Symletrol (Letrozol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/31_Symletrol_2_5mg_tabl_powl.pdf.
156. ChPL Aromek (Letrozol). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/Aromek_2_5.pdf.
157. ChPL Clarzole (Letrozol). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Clarzole.pdf>.
158. ChPL Lametta (Letrozol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Lametta_tablpow_2_5mg.pdf.
159. ChPL Lortanda (Letrozol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/21_Lortanda.pdf.
160. ChPL Letrozole Bluefish (Letrozol). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/LetrozoleBluefishSPC.pdf>.
161. ChPL Letrozole Apotex (Letrozol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Letrozole_Apotex.pdf.
162. ChPL Anastrozol medac (Anastrozol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Anastrozol_medac_1.pdf (5.9.2017).
163. ChPL Anastrozol Bluefish (Anastrozol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Anastrozol_Bluefish_SmPCL.pdf.
164. ChPL Ansyn (Anastrozol). Dostęp: <http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Ansyn.pdf> (5.9.2017).
165. ChPL Egistrozol (Anastrozol). Dostęp: https://www.google.pl/search?q=Egistrozol+chpl&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b&gfe_rd=cr&dcr=0&ei=Hlu6WYveCdHi8AesuraoAg.
166. ChPL Arimidex (Anastrozol). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Arimidex.pdf>.
167. ChPL Etadron (Eksemestan). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Etadron.pdf.
168. ChPL Symex (Eksemestan). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Symex_25mg_tabl_powl.pdf.
169. ChPL Glandex (Eksemestan). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/glandex.pdf>.

170. ChPL Astexana (Eksemestan). Dostęp: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc17578/astexana-dokument.pdf>.
171. ChPL Tamoxifen Ebewe (Tamoksyfen). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-08_tamoxifen-ebewe_chpl_17.01.pdf.
172. ChPL Tamoxifen Sandoz (Tamoksyfen). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Tamoxifen_Sandoz_tab_pow.pdf.
173. ChPL Tamoxifen EGIS (Tamoksyfen). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_TamoxifenEGIS_tabl.pdf.
174. ChPL Nolvadex (Tamoksyfen). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/NolvadeD_tablpowl_20mg.pdf.
175. ChPL Faslodex (Fulwestrant). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170725138447/anx_138447_pl.pdf.
176. ChPL Fulvestrant Sandoz (Fulwestrant). Dostęp: <https://lekomanprod.blob.core.windows.net/product-documents/doc29114/fulvestrant-sandoz-dokument.pdf>.
177. ChPL Fulvestrant Teva (Fulwestrant). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33451>.
178. ChPL Xanderla (Goserelina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36636>.
179. ChPL Reseligo (Goserelina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35658>.
180. Kwestionariusz EORTC QLQ_BR23 wersja polska. Dostęp: <http://www.eortc.be/qol/files/BR23/BR23%20Polish.pdf>.
181. EQ-5D-5L Kwestionariusz Dotyczący Zdrowia wersja polska do użytku w Polsce (Polish version for Poland). Dostęp: <http://cpup.se/wp-content/uploads/2017/02/EQ-5D-5L-Polska-Poland.pdf>.

10. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele





Tabela 1.	Podtypy molekularne raka piersi z uwzględnieniem ich statusu immunohistochemicznego, rokowania i częstości występowania [1, 3–8].....	8
Tabela 2.	Zachorowania i zgony z powodu raka piersi (ICD–10: C50) w Polsce w 2016 (KRN) oraz 2018 roku (GLOBOCAN) [32–34].....	12
Tabela 3.	Chorobowość raka piersi (ICD–10: C50) wśród kobiet w Polsce.....	12
Tabela 4.	Dane epidemiologiczne dotyczące hormonowrażliwości raka piersi (ICD–10: C50)	13
Tabela 5.	Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące zachorowalności, chorobowości oraz zgonów z powodu raka piersi (ICD–10: C50) wśród kobiet	15
Tabela 6.	Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące hormonowrażliwości/statusu genu HER2 oraz statusu menopauzalnego kobiet z rakiem piersi (ICD–10: C50)	15
		
Tabela 8.	Badania pomocnicze stosowane w diagnostyce raka piersi [1, 4].....	21
Tabela 9.	Skala ECOG/WHO i skala Karnofsky'ego oceniające stan sprawności pacjentki [53].....	22
Tabela 10.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M (rewizja 8. TNM z 2017 r.) [1].....	23
Tabela 11.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka piersi [1]	24
Tabela 12.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 i IUAC [60–63].....	27
Tabela 13.	Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad rakiem piersi	31
Tabela 14.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące zaawansowanego/przerzutowego raka piersi	35
Tabela 15.	Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji poszczególnych towarzystw/organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu rak piersi [83–85, 99]	36
Tabela 16.	Zalecenia postępowania terapeutycznego u pacjentek po oraz przed menopauzą z hormonowrażliwym i HER2 negatywnym, zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.....	41
Tabela 17.	Kryteria włączenia i wykluczenia z Programu lekowego B.9 (w części: „leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem”) [104].....	48
Tabela 18.	Leki ujęte w wykazie otwartym (załącznik A do obwieszczenia) we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) [104].....	50
Tabela 19.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) [104]	51
Tabela 20.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w leczeniu pacjentek po menopauzie z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-	57
Tabela 21.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w leczeniu pacjentek przed menopauzą z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-	58
		
		
		
Tabela 25.	Badania włączone do przeglądu systematycznego Riemsma 2010 [150]	61
Tabela 26.	Porównanie skuteczności poszczególnych IA – wyniki metaanalizy sieciowej Riemsma 2010	63

Tabela 27.	Porównanie skuteczności IA i TMX – wyniki porównania bezpośredniego Riemsma 2010	63
Tabela 28.	Zdarzenia niepożądane dla porównania IA (LTR, ANS, EXE) vs TMX w przeglądzie systematycznym Riemsma 2010.....	63
Tabela 29.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych rybocyklibem badaniu klinicznym III fazy [151].....	73
Tabela 30.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych palbocyklibem zebrane z 3 randomizowanych badań klinicznych [153].....	76
Tabela 31.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych letrozolem w ramach badań klinicznych [154–161].....	78
Tabela 32.	Preparaty letrozolu dostępne w Polsce [152].	79
Tabela 33.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych anastrozolem [15, 162–165].....	81
Tabela 34.	Preparaty anastrozolu dostępne w Polsce [152]	81
Tabela 35.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych eksemestaniem w ramach badań klinicznych [167–169]	83
Tabela 36.	Preparaty eksemestanu dostępne w Polsce [152].....	84
Tabela 37.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane zaobserwowane po zastosowaniu tamoksyfenu w ramach badań klinicznych [171–174]	86
Tabela 38.	Preparaty tamoksyfenu dostępne w Polsce [152].....	86
Tabela 39.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane zaobserwowane po zastosowaniu fulwestrantu w ramach badań klinicznych [175–177]	88
Tabela 40.	Preparaty fulwestrantu dostępne w Polsce [152].....	89
Tabela 41.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane zaobserwowane po zastosowaniu gosereliną w ramach badań klinicznych [26, 178, 179].....	91
Tabela 42.	Preparaty gosereliny dostępne w Polsce [152].....	92
Tabela 43.	Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w leczeniu kobiet w okresie pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (HR+, HER2-)	112

Rysunki

Rysunek 1.	Rokowanie pacjentek w zależności od podtypu molekularnego raka piersi oraz obecności receptorów steroidowych i mutacji genu BRCA1 [3].....	26
Rysunek 2.	Szlaki molekularne i cele terapeutyczne w hormonowrażliwym raku piersi bez nadekspresji HER2 (źródło grafiki: [82]).....	34
Rysunek 3.	Schemat leczenia pacjentek przed, około oraz po menopauzie z HR+ HER2-, zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.....	40
Rysunek 4.	Schemat metaanalizy sieciowej oraz porównania bezpośredniego przeprowadzonego w ramach przeglądu systematycznego Riemsma 2010 [150]	62

Wykres

Wykres 1.	Wskaźnik zachorowań i zgonów na raka piersi w populacji kobiet w roku 2018 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2018) [32]	11
Wykres 2.	Chorobowość 5-letnia raka piersi w Polsce w latach 2006, 2009 i 2012 według danych KRN [37]	13
Wykres 3.	Częstość występowania raka piersi w zależności od jego statusu molekularnego (receptory steroidowe, HER2) [3]	14
Wykres 4.	Zachorowalność na raka piersi (ICD–10: C50) w Polsce w 2016 roku (KRN) w populacji żeńskiej w zależności od wieku [34].....	14
Wykres 5.	Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na raka piersi (ICD–10: C50) w Polsce wg danych ZUS [47]	17
Wykres 6.	Liczba zaświadczeń lekarskich osób chorych na raka piersi (ICD–10: C50) w Polsce wg danych ZUS [47]	18
Wykres 7.	Liczba pierwszorazowych orzeczeń dla celów rentowych spowodowanych rakiem piersi (ICD–10: C50) w Polsce wg danych ZUS [47].....	18
Wykres 8.	Liczba ponownych orzeczeń dla celów rentowych spowodowanych rakiem piersi (ICD–10: C50) w Polsce wg danych ZUS [47].....	18

- Wykres 9. 1-roczone, 3-letnie przeżycie względne pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2008–2010 oraz 5-letnie przeżycie względne pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2008–2010 i w 2014 roku w Polsce [33, 54].....25
- Wykres 10. 5-letnie przeżycia chorych na raka piersi w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu [1].....25

Aneks A. Kwestionariusze służące do oceny jakości życia pacjentek

A.1. Opis i interpretacja kwestionariuszy EORTC QLQ-30, EORTC-QLQ-BR23, EQ-5D, BPI-SF, WPAI-GH

Kwestionariusz	EORTC QLQ-C30 [66]	EORTC QLQ-BR23 [180]	EQ-5D [181]	BPI-SF [69]	WPAI-GH [68]
Typ skali	Pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia (3 domeny)	Pomiar wpływu nowotworu raka piersi na jakość życia (5 wielopytaniowych skal oraz 3 pojedyncze pozycje)	Ogólny pomiar stanu zdrowia (5 domen) i VAS	Pomiar natężenia bólu i ulgi oraz wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności	Pomiar wpływu choroby na wydajność pracy i wykonywanie codziennych czynności
Domeny	<p>Skala czynnościowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie społeczne, ogólna jakość życia, Skala objawowa: zmęczenie, nudności/wymioty, ból, <p>Skala ogólnej jakości życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> duszność, zaburzenia snu, utrata apetytu, zaparcie, wpływ na finanse 	<p>Skale funkcjonalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> wizerunek ciała, funkcjonowanie seksualne, <p>Skale oceniające zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane, objawy ze strony piersi, objawy ze strony ramienia. <p>Pojedyncze pozycje:</p> <ul style="list-style-type: none"> zainteresowania życiem seksualnym, rokowanie, martwienie się z powodu utraty włosów 	<ul style="list-style-type: none"> poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności, ból/dyskomfort, niepokój / przygnębienie VAS: codzienne zdrowie 	<ul style="list-style-type: none"> natężenie bólu ulga w bólu wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności 	<ul style="list-style-type: none"> wydajność w trakcie wykonywania pracy, wykonywanie codziennych czynności
Punktacja i interpretacja	<p>W większości pytań: pytania (1–28) zastosowano 4-stopniową skalę Liekerta (punkty od 1 do 4). Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których zastosowano skalę 7-stopniową (punkty od 1 do 7). Wyniki w zakresie 0–126 pkt. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia</p>	<p>Punktacją w zakresie 0–100 pkt. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie określonej cechy</p>	<p>Pięć domen z punktacją po 1 pkt i skala VAS z punktacją w zakresie 0–100 pkt. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia</p>	<p>W większości pytań: pytania (3–9) zastosowano 11-stopniową skalę (punkty od 0 do 10). Wyjątek stanowią pytania dotyczące rodzaju oraz umiejscowienia bólu. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia</p>	<p>Początkowe 3 pytania dotyczących liczby godzin przepracowanych lub opuszczonych w ciągu ostatnich 7 dni. W kolejnych 2 pytaniach zastosowano 10-stopniową skalę (punkty od 1 do 10). Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia</p>

A.2. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 [66]

Pytanie	nigdy	czasami	często	bardzo często
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy długi spacer męczy Pana/nią?	1	2	3	4
3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
Czy w ostatnim tygodniu:				
6. Był/a Pana/i ograniczony/a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4
7. Był/a Pana/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4
9. Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4
10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4
11. Miewał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4
15. Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4
16. Miewał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4
17. Miewał/a Pan/i biegunkę?	1	2	3	4
18. Był/a Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4
19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?	1	2	3	4
20. Miał/a Pan/i trudności w koncentrowaniu się na takich zajęciach jak czytanie gazety czy oglądanie telewizji?	1	2	3	4
21. Czy czuła Pan/i napięcie?	1	2	3	4
22. Czy martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4
23. Czy czuł/a się Pan/i rozdrażnienie?	1	2	3	4
24. Czy odczuwał/a Pan/i depresję?	1	2	3	4
25. Miał/a Pan/i problemy z zapamiętywaniem?	1	2	3	4
26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócało Pana/i życie rodzinne?	1	2	3	4
27. Stan Pana/i stan zdrowia lub leczenie przeszkadzało w Pana/i na życiu towarzyskim?	1	2	3	4
28. Stan Pana/i stan fizyczny lub leczenie powodowało problemy finansowe?	1	2	3	4

Przy następujących pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 go 7, która najbardziej Pana/i dotyczy

29. Jak ocenia Pan/i swój ogólny stan zdrowia w czasie ubiegłego tygodnia?

1 bardzo zły	2	3	4	5	6	7 doskonały
--------------	---	---	---	---	---	-------------

30. Jak ocenia Pan/i jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?

1 bardzo zły	2	3	4	5	6	7 doskonała
--------------	---	---	---	---	---	-------------

A.3. Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23 [180]

Pytanie	wcale	trochę	znacznie	bardzo
31. Odczuwała Pani suchość w ustach?	1	2	3	4
32. Smak potraw i napojów był inny niż zwykle?	1	2	3	4
33. Występowało bolesne, podrażnienie lub łzawienie oczu?	1	2	3	4
34. Wypadały Pani włosy?	1	2	3	4
35. Proszę wypełnić, tylko jeżeli wypadły włosy: Wypadanie włosów martwiło Panią?	1	2	3	4
36. Czowała się Pani chora lub niedobrze?	1	2	3	4
37. Miewała Pani uderzenia gorąca?	1	2	3	4
38. Miewała Pani bóle głowy?	1	2	3	4
39. Poczowała się Pani fizycznie mniej atrakcyjna z powodu choroby lub leczenia?	1	2	3	4
40. Czowała się Pani mniej kobieca w wyniku choroby lub leczenia?	1	2	3	4
41. Miewał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
42. Trudne jest dla Pani oglądanie siebie nagiej?	1	2	3	4
43. Była Pani niezadowolona z własnego ciała?	1	2	3	4
W okresie ostatnich czterech tygodni				
44. W jakim stopniu była Pani zainteresowana seksem?	1	2	3	4
45. W jakim stopniu była Pani aktywna seksualnie (podczas lub poza stosunkiem)?	1	2	3	4
46. Proszę wypełnić, jeżeli jest Pani aktywna seksualnie: Do jakiego stopnia seks zadowalał Panią?	1	2	3	4
Czy w ostatnim tygodniu				
47. Miewała Pani bóle w ramieniu lub barku?	1	2	3	4
48. Miała Pani obrzęk ramienia lub ręki?	1	2	3	4
49. Miała Pani trudności podnosząc ramię do góry lub do boku?	1	2	3	4
50. Miała Pani bóle w okolicy chorej piersi?	1	2	3	4
51. Chora pierś była obrzęknięta?	1	2	3	4
52. Chora pierś była tkliwa?	1	2	3	4
53. Martwiła się Pani stanem skóry na lub w okolicy piersi (np. swędzeniem, suchością, złuszczeniem naskórka)?	1	2	3	4

A.4. Kwestionariusz EQ5D [181]

Pierwsza część kwestionariusza:

PORUSZANIE SIĘ

Nie mam żadnych problemów z chodzeniem

Mam niewielkie problemy z chodzeniem

Mam umiarkowane problemy z chodzeniem

Mam poważne problemy z chodzeniem

Nie jestem w stanie chodzić

SAMOOBSŁUGA

Nie mam żadnych problemów z myciem i ubieraniem się

Mam niewielkie problemy z myciem i ubieraniem się

Mam umiarkowane problemy z myciem i ubieraniem się

Mam poważne problemy z myciem i ubieraniem się

Nie mogę sam/a się umyć ani ubrać

ZWYKŁE CZYNNOŚCI

Nie mam żadnych problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Mam niewielkie problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Mam umiarkowane problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Mam poważne problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Nie jestem w stanie wykonywać moich zwykłych czynności

BÓL/DYSKOMFORT

Nie odczuwam żadnego bólu ani dyskomfortu

Odczuwam niewielki ból lub dyskomfort

Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort

Odczuwam silny ból lub dyskomfort

Odczuwam krańcowy ból lub dyskomfort

NIEPOKÓJ / PRZYGNĘBIENIE

Nie jestem niespokojny/a ani przygnębiony/a

Jestem trochę niespokojny/a lub przygnębiony/a

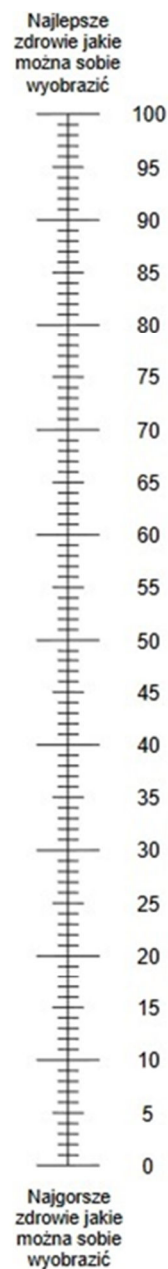
Jestem umiarkowanie niespokojny/a lub przygnębiony/a

Jestem bardzo niespokojny/a lub przygnębiony/a

Druga część kwestionariusza:

- Chcielibyśmy wiedzieć jak dobre lub jak złe jest Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.
- Ta skala jest ponumerowana od 0 do 100.
- 100 oznacza najlepsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić. 0 oznacza najgorsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić.
- Proszę zaznaczyć krzyżykiem (X) miejsce na skali, które pokazuje jakie jest Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.
- Teraz liczbę, którą zaznaczył/a Pan/i na skali proszę wpisać w okienko poniżej.

PANA/PANI ZDROWIE DZISIAJ =



Źródło grafiki: [181].

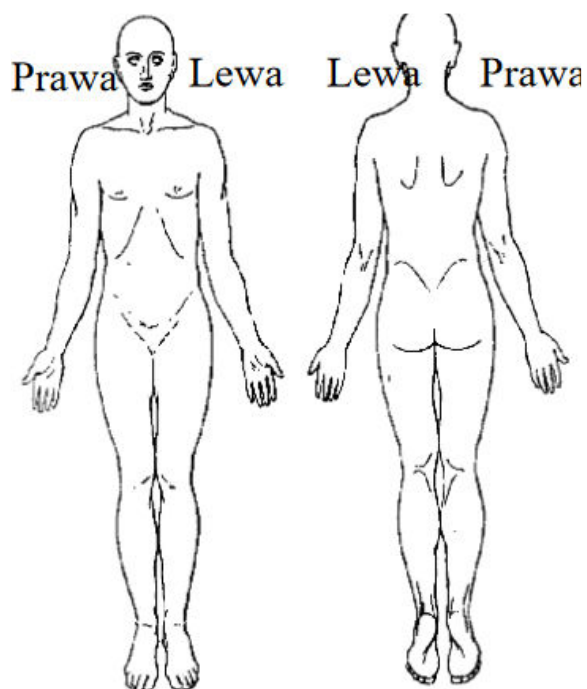
A.5. Krótki inwentarz bólu BPI-SH [69]

1. Podczas życia, większość z nas od czasu do czasu odczuwa ból (taki jak ból głowy, zwichnięcie stawu, ból zęba). Czy odczuwał/a Pan/i inny niż wymienione rodzaje bólu dzisiaj ?

1. Tak

2. Nie

2. Proszę zakreślić na rysunku obszar, w którym odczuwa Pan/i ból. Proszę zaznaczyć znakiem „X” obszar, gdzie ból jest najsilniejszy.



Źródło grafiki: [69].

3. Proszę ocenić ból poprzez zakreślenie jednego numeru, który najlepiej opisuje Pana/i ból, kiedy był najsilniejszy, w ciągu ostatnich 24 godzin.

0 Brak bólu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Ból najsilniejszy jaki można sobie wyobrazić
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

4. Proszę ocenić ból poprzez zakreślenie jednego numeru, który najlepiej opisuje Pana/i ból, kiedy był najślabszy, w ciągu ostatnich 24 godzin.

0 Brak bólu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Ból najsilniejszy jaki można sobie wyobrazić
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

5. Proszę ocenić ból poprzez zakreślenie jednego numeru, który najlepiej opisuje jak silny średnio był Pana/i ból.

0 Brak bólu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Ból najsilniejszy jaki można sobie wyobrazić
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

6. Proszę ocenić ból poprzez zakreślenie jednego numeru, który mówi jak silny jest Pana/i ból w chwili obecnej.

0 Brak bólu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Ból najsilniejszy jaki można sobie wyobrazić
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

7. Jakie sposoby leczenia lub jakie leki otrzymuje Pan/i z powodu bólu?

8. W ciągu ostatnich 24 godzin, jak dużą ulgę w bólu spowodowało leczenie bólu lub podawane leki?

Proszę zakreślić jedną liczbę w procentach, która to najlepiej pokazuje.

0% Brak ulgi	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100% Całkowita ulga
-----------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------------------------

9. Proszę zakreślić jeden numer, który opisuje jak, w ciągu ostatnich 24 godzin, ból przeszkadzał Pana/i:

a. Ogólnej aktywności

0 Nie przeszkadzał	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Całkowicie przeszkadzał
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------------------------------

b. Nastrojowi

0 Nie przeszkadzał	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Całkowicie przeszkadzał
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------------------------------

c. Zdolności chodzenia

0 Nie przeszkadzał	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Całkowicie przeszkadzał
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------------------------------

d. Normalnej pracy (zarówno poza domem, jak i pracy domowej)

0 Nie przeszkadzał	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Całkowicie przeszkadzał
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------------------------------

e. Relacjom z innymi ludźmi

0 Nie przeszkadzał	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Całkowicie przeszkadzał
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------------------------------

f. W spaniu

0 Nie przeszkadzał	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Całkowicie przeszkadzał
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------------------------------

g. Korzystaniu z życia

0 Nie przeszkadzał	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Całkowicie przeszkadzał
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------------------------------

A.6. Kwestionariusz WPAI-GH [68]

Poniższe pytania odnoszą się do wpływu Pana/Pani problemów zdrowotnych na zdolność do pracy i wykonywania codziennych czynności. Przez problemy zdrowotne rozumiemy jakikolwiek problem lub objaw fizyczny lub emocjonalny. *Prosimy odpowiednio wypełnić puste miejsca lub zakreślić kółkiem wybraną liczbę.*

1. Czy jest Pan/Pani obecnie zatrudniony/a (pracuje za wynagrodzeniem)? _____ NIE _____ TAK

Jeżeli NIE, prosimy zaznaczyć odpowiedź „NIE” i przejść do pytania 6.

Następne pytania odnoszą się do **ubiegłych siedmiu dni**, wyłączając dzisiejszy.

2. W ciągu ubiegłych siedmiu dni, ile godzin pracy opuścił/a Pan/Pani z powodów związanych z Pana/Pani problemami zdrowotnymi? Prosimy podać liczbę godzin pracy opuszczonych w ramach zwolnienia chorobowego, spóźnień, wcześniejszych wyjść z pracy itp., spowodowanych problemami

zdrowotnymi. Prosimy nie podawać czasu pracy opuszczonego w celu uczestniczenia w tym badaniu.

_____ GODZIN

3. W ciągu ubiegłych siedmiu dni, ile godzin pracy opuścił/a Pan/Pani z innych powodów, takich jak urlop, święta, zwolnienie w celu uczestniczenia w tym badaniu?

_____ GODZIN

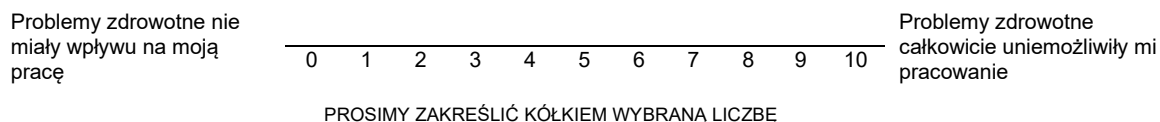
4. W ciągu ubiegłych siedmiu dni, ile godzin Pan/Pani przepracował/a?

_____ GODZIN (Jeżeli „0”, prosimy przejść do pytania 6.)

5. W ciągu ubiegłych siedmiu dni, w jakiej mierze Pana/Pani problemy zdrowotne wpłynęły na Pana/Pani wydajność w trakcie wykonywania pracy?

Prosimy sobie przypomnieć dni, kiedy Pana/Pani praca była ograniczona co do zakresu lub rodzaju, kiedy osiągnął/ęła Pan/Pani mniej niż chciał/a lub kiedy nie mógł/mogła Pan/Pani pracować tak uważnie, jak zazwyczaj. Jeżeli problemy zdrowotne wywarły niewielki wpływ na pracę, prosimy wybrać niską liczbę. Jeżeli problemy zdrowotne wywarły znaczny wpływ, prosimy wybrać wysoką liczbę.

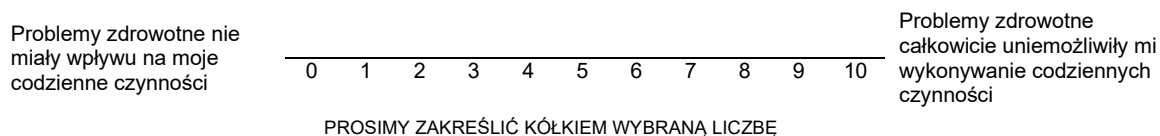
Prosimy wziąć pod uwagę jedynie, w jakiej mierze problemy zdrowotne wpłynęły na Pana/Pani wydajność w trakcie wykonywania pracy.



6. W ciągu ubiegłych siedmiu dni, w jakiej mierze Pana/Pani problemy zdrowotne wpłynęły na Pana/Pani zdolność wykonywania codziennych czynności, poza pracą zarobkową?

Przez codzienne czynności rozumiemy np. krzątanie się po domu, zakupy, zajmowanie się dzieckiem, ćwiczenia fizyczne, uczenie się itp. Prosimy sobie przypomnieć o tych chwilach, kiedy Pana/Pani czynności były ograniczone co do zakresu lub rodzaju lub kiedy osiągnął/ęła Pan/Pani mniej niż chciał/a. Jeżeli problemy zdrowotne wywarły niewielki wpływ na codzienne czynności, prosimy wybrać niską liczbę. Jeżeli problemy zdrowotne wywarły znaczny wpływ, prosimy wybrać wysoką liczbę.

Prosimy wziąć pod uwagę jedynie, w jakiej mierze problemy zdrowotne wpłynęły na Pana/Pani zdolność wykonywania codziennych czynności, poza pracą zarobkową.



Aneks B. Rekomendacje finansowe

B.1. Szczegółowy opis rekomendacji finansowych agencji HTA

Tabela 43.

Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w leczeniu kobiet w okresie pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (HR+, HER2-)

Lek	Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.
Rybocyklb			
	AOTMiT (2018)	Negatywna rekomendacja: RBC w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocykl bem (ICD-10: C50) w terapii I linii u kobiet po menopauzie, z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi HR+, HER2-, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z brakiem wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi. Stanowisko uzasadniono brakiem wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną	[105]
	NICE (2017)	Pozytywna rekomendacja: RBC + IA w terapii I linii pacjentek po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- (warunek finansowy)	[90]
	NICE (2019)	Pozytywna: RBC + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+, HER2- po uprzednim leczeniu HTH. Status menopauzalny populacji docelowej nie został określony (warunek finansowy)	[95]
	NICE (2018)	W toku: RBC + HTH (TMX/IA (LTR, ANS) + GOS w terapii I linii pacjentek przed menopauzą z zaawansowanym rakiem piersi HR+, HER2-	[97]
	SMC (2018)	Pozytywna rekomendacja: RBC + IA w terapii I linii pacjentek po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-	[106]
	SMC (2019)	W toku: RBC + FLV/IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+, HER2- uprzednio nieleczonych lub leczonych HTH. Rekomendacja dotyczy zarówno pacjentek po menopauzie, jak i przed menopauzą, z zastrzeżeniem, że pacjentki przed menopauzą jednocześnie muszą otrzymywać agonistę LHRH	[147]
Kisqali	SMC (2019)	W toku: RBC + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+, HER2- uprzednio leczonych lub nieleczonych HTH. Status menopauzalny populacji docelowej nie został określony	[113]
	CADTH (2018)	Pozytywna rekomendacja: RBC + IA (LTR) w terapii I linii pacjentek po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- (warunek finansowy)	[107]
	CADTH (2019)	W toku: RBC + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+, HER2- uprzednio leczonych lub nieleczonych HTH. Status menopauzalny populacji docelowej nie został określony	[114]
	PBAC (2018)	Pozytywna rekomendacja: RBC + IA (LTR, ANS) w terapii I linii pacjentek po menopauzie z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- (warunek finansowy)	[108]
	HAS (2018)	Pozytywna rekomendacja: RBC + IA (LTR) w terapii I linii pacjentek po menopauzie z zaawansowanym przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- w przypadku braku objawowego zajęcia narządów wewnętrznych stanowiącego zagrożenie dla życia. Jednocześnie HAS zwraca uwagę na brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność RBC + IA (ANS, EXE) i/lub w przypadku objawowego zajęcia narządów wewnętrznych stanowiącego zagrożenie dla życia	[145]
	HAS (2019)	Pozytywna rekomendacja: RBC + IA w terapii I lub II linii pacjentek po menopauzie lub przed menopauzą z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-	[109]

Lek	Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.
	HAS (2019)	Pozytywna rekomendacja: RBC + FLV w terapii w terapii I lub II linii pacjentek po menopauzie z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- w przypadku braku objawowego zajęcia narządów wewnętrznych stanowiącego zagrożenie dla życia	[110]
	IQWiG (2019)	Negatywna rekomendacja: RBC + IA w terapii I linii pacjentek po menopauzie (brak wykazania dodatkowej korzyści z leczenia)	[111]
		Negatywna rekomendacja: RBC + FLV w terapii I i II linii pacjentek po menopauzie (brak wykazania dodatkowej korzyści z leczenia)	[112]
Palbocyklib			
	AOTMiT (2017)	Negatywna rekomendacja: PALB + LTR w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10: C50)” w terapii I linii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HR+, HER2- rakiem piersi, z brakiem wcześniejszej terapii systemowej z powodu zaawansowanej choroby. Status menopauzalny populacji docelowej nie został określony. Stanowisko uzasadniono brakiem efektywności kosztowej	[120]
	NICE (2017)	Pozytywna rekomendacja: PALB + IA w terapii I linii pacjentek po z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- (warunek finansowy). Status menopauzalny populacji docelowej nie został określony	[91]
	NICE (2018)	W toku: PALB + FLW w terapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-, które otrzymały HTH. Status menopauzalny populacji docelowej nie został określony	[96]
	SMC (2017)	Pozytywna rekomendacja: PALB + IA w terapii I linii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-. Status menopauzalny populacji docelowej nie został określony	[119]
	SMC (2019)	W toku: PALB + FLW w terapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-, które otrzymały HTH. Status menopauzalny populacji docelowej nie został określony	[122]
Ibrance	CADTH (2016)	Pozytywna rekomendacja: PALB + IA (LTR) w terapii I linii pacjentek po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-, z brakiem wcześniejszej terapii systemowej z powodu zaawansowanej choroby (warunek finansowy)	[115]
	CADTH (2019)	Pozytywna rekomendacja: PALB + FLV w terapii II linii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- z progresją po HTH. Rekomendacja dotyczy zarówno pacjentek po menopauzie, jak i przed menopauzą, z zastrzeżeniem, że pacjentki przed menopauzą jednocześnie muszą otrzymywać agonistę LHRH	[118]
	PBAC (2018)	Pozytywna rekomendacja: PALB + IA (LTR, ANS) w terapii I linii pacjentek po menopauzie z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-	[116]
	HAS (2017)	Pozytywna rekomendacja: PALB w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (I linia) lub w skojarzeniu z FLV w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR+, HER2-, uprzednio leczonego hormonoterapią (bez objawowego, masywnego guza)	[117]
	IQWiG (2017)	Negatywna rekomendacja: PALB w skojarzeniu z IA lub FLV w terapii pacjentek uprzednio nieleczonych lub leczonych HTH (brak wykazania dodatkowej korzyści z leczenia)	[121]
Abemacyklib			
Verzenio	AOTMiT	W toku: ABEMA + IA we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego z programu lekowego B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50).	[129]
		W toku: ABEMA + FLV we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego z programu lekowego B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50).	[130]

Lek	Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.
	NICE (2019)	Pozytywna rekomendacja: ABEMA + IA w terapii pacjentek z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- nieleczonych uprzednio HTH. Status menopauzalny populacji docelowej nie został określony (warunek finansowy)	[123]
		Pozytywna rekomendacja: ABEMA + FLV w terapii pacjentek z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- po uprzednim leczeniu HTH (w przypadku gdy najlepsza alternatywą jest EWE + EXE). Status menopauzalny populacji docelowej nie został określony (warunek finansowy)	[93]
	SMC (2019)	Pozytywna rekomendacja: ABEMA + IA w terapii w terapii pacjentek z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- uprzednio leczonych lub nieleczonych HTH (warunek finansowy). Rekomendacja dotyczy zarówno pacjentek po menopauzie, jak i przed menopauzą, z zastrzeżeniem, że pacjentki przed menopauzą jednocześnie muszą otrzymywać agonistę LHRH.	[124]
		Pozytywna rekomendacja: ABEMA + FLV w terapii w terapii pacjentek z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- uprzednio leczonych lub nieleczonych HTH (warunek finansowy). Rekomendacja dotyczy zarówno pacjentek po menopauzie, jak i przed menopauzą, z zastrzeżeniem, że pacjentki przed menopauzą jednocześnie muszą otrzymywać agonistę LHRH.	[127]
	IQWiG 2019	Pozytywna rekomendacja: ABEMA + IA w terapii pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HR+, HER2- uprzednio leczonych lub nieleczonych HTH	[128]
	CADTH (2019)	Pozytywna rekomendacja: ABEMA + ns-IA w terapii I linii pacjentek po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- (warunek finansowy).	[125]
	PBAC (2019)	W toku: ABEMA + ns-IA w terapii niepremenopauzalnych pacjentek po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-	[131]
	HAS (2018)	Pozytywna rekomendacja: ABEMA + ns-IA/FLV w terapii pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HR+, HER2- uprzednio leczonych lub nieleczonych HTH kobiet po menopauzie w przypadku braku objawowego zajęcia narządów wewnętrznych stanowiącego zagrożenie dla życia.	[126]
		Negatywna rekomendacja: ABEMA + ns-IA/FLV w terapii pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HR+, HER2- uprzednio leczonych lub nieleczonych HTH kobiet przed menopauzą	[126]
	IQWiG (2019)	Negatywna rekomendacja: ABEMA + IA w terapii pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HR+, HER2- uprzednio leczonych lub nieleczonych	[128]
Anastrozol			
	AOTMiT (2013)	Pozytywna rekomendacja: Brak zgody na usunięcie ANS z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfemem; kod ICD-10: C.50)”	[132]
x	NICE (2009, aktualizacja 2017)	Pozytywna rekomendacja: (ogólna dla ns-IA i s-IA) w leczeniu pacjentek po menopauzie z HR+ rakiem piersi uprzednio nieleczonych HTH lub leczonych za pomocą TMX	[86]
	SMC (x)	Brak rekomendacji	x
	CADTH (x)	Brak rekomendacji	x
	IQWiG (2016)	Pozytywna rekomendacja w leczeniu I linii pacjentek z zaawansowany m rakiem piersi (wskazanie dodatkowej korzyści z takiego leczenia)	[134]
Arimidex	PBAC (2000)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie zaawansowanego raka piersi (HR+) u pacjentek po menopauzie	[133]
x	HAS (x)	Brak rekomendacji	x
Letrozol			

Lek	Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.	
	AOTMiT (x)	Brak rekomendacji	x	
x	NICE (2009, aktualizacja 2017)	Pozytywna rekomendacja: (ogólna dla ns-IA i s-IA) w leczeniu pacjentek po menopauzie z HR+ rakiem piersi uprzednio nieleczonych HTH lub leczonych za pomocą TMX	[86]	
	SMC (x)	Brak rekomendacji	x	
	CADTH (x)	Brak rekomendacji	x	
	PBAC (x)	Brak rekomendacji	x	
	HAS (x)	Brak rekomendacji	x	
	IQWiG (2016)	Pozytywna rekomendacja w leczeniu I linii pacjentek z zaawansowany rakiem piersi (wskazanie dodatkowej korzyści z takiego leczenia)	[134]	
	Eksemestan			
Aromasin	AOTMiT (2008)	Pozytywna rekomendacja (stanowisko Rady Konsultacyjnej): Leczenie zaawansowanego, raka piersi (HR+), u kobiet po menopauzie, u których choroba ulega progresji po zastosowaniu hormonoterapii (antyestrogenów)	[135]	
	AOTMiT (2016)	Negatywna rekomendacja: Program Lekowy „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD 10 C50)”, Leczenie zaawansowanego raka piersi w skojarzeniu z EXE u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu ns-IA. Stanowisko uzasadniono brakiem wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną	[140]	
	NICE (2016)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie raka piersi (HR+, HER2-) w skojarzeniu z EWE u pacjentek w okresie pomenopauzalnym bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, u których doszło do nawrotu lub progresji po leczeniu z zastosowaniem ns IA (warunek finansowy)	[89]	
	SMC (2016)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie raka piersi (HR+, HER2-) w skojarzeniu z EWE u pacjentek w okresie pomenopauzalnym bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, u których doszło do nawrotu lub progresji po leczeniu z zastosowaniem ns-IA (warunek finansowy)	[136]	
	x	CADTH (2013)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie raka piersi (HR+, HER2-) w skojarzeniu z EWE u pacjentek w okresie pomenopauzalnym, u których doszło do nawrotu lub progresji po leczeniu z zastosowaniem ns IA. Zaznaczono iż EWE jest rekomendowany tylko w przypadku, gdy lekarz onkolog zaleci stosowanie EXE (warunek finansowy)	[137]
		PBAC (2000)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie zaawansowanego raka piersi (HR+) u kobiet po menopauzie, u których doszło do progresji po wcześniejszym stosowaniu TMX	[138]
		PBAC (2013)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie zaawansowanego raka piersi (HR+, HER2-) w skojarzeniu z EWE u pacjentek w okresie pomenopauzalnym, po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem ANS lub LTR	[138]
		HAS (2015)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie raka piersi (HR+, HER2-) w skojarzeniu z EWE u pacjentek w okresie pomenopauzalnym, ze stanem sprawności ≤2 wg ECOG u których doszło do nawrotu lub progresji po leczeniu z zastosowaniem ns-IA	[139]
	IQWiG (2016)	Pozytywna rekomendacja w leczeniu uprzednio leczonych pacjentek po menopauzie z zaawansowany rakiem piersi (wskazanie dodatkowej korzyści z takiego leczenia)	[134]	
	Fulwestrant			
x	AOTMiT (x)	Brak rekomendacji	x	
Faslodex	NICE (2011)	Negatywna rekomendacja: Leczenie lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (HR+) u pacjentek w okresie pomenopauzalnym, u których wystąpił nawrót po hormonoterapii prowadzonej w ramach terapii adjuwantowej lub u których doszło do progresji po wcześniejszej hormonoterapii. Stanowisko uzasadniono brakiem wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną oraz efektywność kosztową	[88]	

Lek	Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.
	NICE (2018)	Negatywna rekomendacja: FLV dla uprzednio nieleczonych pacjentek z przerzutowym rakiem piersi HR+. Stanowisko uzasadniono brakiem wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną oraz efektywność kosztową	[102]
	SMC (2016)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (HR+) u pacjentek w okresie pomenopauzalnym, u których wystąpił nawrót po hormonoterapii prowadzonej w ramach terapii adjuwantowej lub u których doszło do progresji po wcześniejszej hormonoterapii (warunek finansowy)	[141]
	SMC (2017)	Negatywna rekomendacja: Leczenie lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (HR+) u pacjentek w okresie pomenopauzalnym, które nie otrzymywały wcześniejszej HTH. Stanowisko uzasadniono brakiem złożenia odpowiednich dokumentów w SMC przez wnioskodawcę	[144]
	CADTH (2018)	Pozytywna rekomendacja: FLV w populacji pacjentek w okresie pomenopauzalnym z zaawansowanym lokalnie lub przerzutowym rakiem piersi (HR+, HER2-), bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, które nie otrzymywały wcześniej hormonoterapii	[143]
	HAS (2010)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (HR+) u pacjentek w okresie pomenopauzalnym, u których wystąpił nawrót po hormonoterapii prowadzonej w ramach terapii adjuwantowej lub u których doszło do progresji po wcześniejszej hormonoterapii	[142]
Fulvestrant Teva	HAS (2018)	Pozytywna rekomendacja: Leczenie lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (HR+) u pacjentek w okresie pomenopauzalnym, u których wystąpił nawrót po hormonoterapii prowadzonej w ramach terapii adjuwantowej lub u których doszło do progresji po wcześniejszej hormonoterapii	[146]
x	PBAC (x)	Brak rekomendacji	x
x	IQWiG (x)	Brak rekomendacji	x
Tamoksyfen			
	AOTMiT (x)	Brak rekomendacji	x
	NICE (2009, aktualizacja 2017)	Pozytywna rekomendacja: TMX w skojarzeniu z supresją czynności jajników w leczeniu pacjentek przed menopauzą oraz w okresie okołomenopauzalnym z HR+ rakiem piersi uprzednio nie leczonych za pomocą TMX	[86]
x	SMC (x)	Brak rekomendacji	x
	CADTH (x)	Brak rekomendacji	x
	PBAC (x)	Brak rekomendacji	x
	HAS (x)	Brak rekomendacji	x
	IQWiG (x)	Brak rekomendacji	x

ANS – anastrozol; EWE – ewerolimus; EXE – eksemestan; FLV – fulwestrant; IA – inhibitory aromatazy, LTR – letrozol; ns-IA – niesteroidowe inhibitory aromatazy; PALB – palbocyklib; s-IA – steroidowe inhibitory aromatazy; RBC – rybocyklib, TMX – tamoksyfen